

11237
Eej
9



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

VALORACION DEL EFECTO ANTIEMETICO DE LA METOCLOPRAMIDA SOLA Y ASOCIADA A DEXAMETASONA EN NIÑOS QUE RECIBEN CISPLATINO

Alejo
Tesis

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE;
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A
DR. FRANCISCO ALEJO GONZALEZ
ASESOR: DR. HUGO RIVERA MARQUEZ
MEXICO, D. F. 1988



[Handwritten signature]

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

1.- TITULO	1
2.- RESUMEN	2
3.- OBJETIVO	3
4.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	4
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
6.- RAZONAMIENTO DEL TRABAJO	8
7.- HIPOTESIS	9
8.- MATERIAL Y METODOS	10
9.- RESULTADOS	15
10.- DISCUSION	20
11.- CONCLUSIONES	22
12.- BIBLIOGRAFIA	23

TITULO

VALORACION DEL EFECTO ANTIEMETICO DE LA METOCLOPRAMIDA
SOLA Y ASOCIADA A DEXAMETASONA EN NIÑOS QUE RECIBEN
CISPLATINO

RESUMEN

El presente estudio está destinado a comparar el efecto antiemético de la metoclopramida sola y asociada a dexametasona sobre la emesis inducida por cisplatino.

Se trata de un trabajo prospectivo en el que se incluyen 20 pacientes a quienes se dividió al azar en 2 grupos de 10 - cada uno: Grupo A que recibió metoclopramida sola y grupo B a quien se aplicó metoclopramida más dexametasona. La frecuencia de presentación de vómitos fue mayor en el grupo A en relación al grupo B con una diferencia estadísticamente significativa.- Así mismo, la náusea fue más intensa en el grupo A. No se presentaron complicaciones con ninguno de los 2 medicamentos.

Se concluye que al asociar metoclopramida con dexametasona se logra un mejor control de la emesis inducida por el cisplatino que cuando se emplea metoclopramida sola.

OBJETIVO

Comparar el efecto antiemético de la metoclopramida sola y de la metoclopramida asociada a dexametasona sobre la emesis inducida por cisplatino en niños con osteosarcoma.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El cisplatino es un compuesto inorgánico formado por un átomo central de platino rodeado de átomos de cloro y amonio en la posición cis en el plano horizontal (1). Fue descrito por primera vez por Rosenberg en 1965 y su actividad antineoplásica se relaciona con una mejoría en la antigenicidad de las células tumorales e incremento en la reacción inmunológica - por parte del huésped en contra del tumor (2). Otra teoría se basa en la citotoxicidad del cisplatino que se describe semejante a la de los agentes alquilantes (3). Se aplica por vía intravenosa cada 3-4 semanas a dosis de 50-120 mg/m² de superficie corporal (4,5).

Los efectos tóxicos del cisplatino se describen a diversos niveles, siendo raras las reacciones de hipersensibilidad (4). La nefrotoxicidad puede ser considerada una de las principales complicaciones y se caracteriza por una disfunción orgánica manifestada por azotemia y trastornos electrolíticos - que pueden ser prevenidos mediante la sobrehidratación y volúmenes urinarios elevados, sin que esto disminuya las otras -- complicaciones (6,7). Otros de los efectos colaterales son -- neurotoxicidad (con disminución de la sensibilidad y parestesias) (8); ototoxicidad (destrucción del órgano de Corti, tinnitus y disminución de la agudeza auditiva) (9-11). Menos frecuentemente se presentan secreción inadecuada de HAD, taquicardia supraventricular y fenómeno de Raynaud (4,12,14).

En la actualidad el cisplatino se emplea principalmente en el tratamiento de cáncer a nivel testicular, de ovario, pulmonar, tumores de cabeza y cuello y menos frecuentemente en neuroblastoma, hepatoblastoma, derrame pleural maligno (1, 15-18). En el grupo de pacientes pediátricos tiene una de sus principales aplicaciones en el tratamiento de sarcoma osteogénico (19-21).

La complicación más frecuente asociada a la aplicación del cisplatino es la náusea y el vómito que llegan a ser tan intensos que incluso son causa de abandono del tratamiento por parte de los pacientes y se presenta en más del 70% (22,23).

El centro de la emesis se localiza en la médula oblongada y es estimulada a través de vías provenientes de la "zona quimiorreceptora disparadora", el tracto gastrointestinal y la corteza (1).

En base a los conocimientos previos, se han estudiado diversos medicamentos para el control de la emesis, entre los más importantes están las fenotiazinas, cannabinoides, haloperidol, esteroides y metoclopramida (24,25).

La metoclopramida ejerce su efecto antiemético probablemente por bloqueo de los receptores dopaminérgicos en la "zona quimiorreceptora disparadora" y en el tracto gastrointestinal (26). Ha sido estudiada en diversos esquemas entre los que destacan los estudios realizados en los últimos 5 años en que se ha probado la droga a dosis elevadas por vía intravenosa --

(27-32) con buenos resultados, sin que haya sido descartada su efectividad a dosis bajas (33). Los esteroides, particularmente la dexametasona, también han demostrado su efecto antiémético sin que se conozca exactamente su mecanismo de acción aunque se ha propuesto que sea por inhibición de las prostaglandinas que son mediadores en el reflejo del vómito en el centro de la emesis de la médula oblongada (34-38). Se ha descrito que la combinación de los esteroides con la metoclopramida es más efectiva que cada uno por si mismo(24).

Los efectos principales indeseables de la metoclopramida incluyen predominantemente hiperprolactinemia (no descrito en ciclos cortos de tratamiento) y a dosis altas sedación, acatisia, distonía y diarrea. No se han observado efectos colaterales importantes con la aplicación de cursos cortos de dexametasona intravenosa u oral. Ocasionalmente euforia, retención de líquidos y elevación discreta de la tensión arterial (26,-30).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza existe un grupo de pacientes -- que reciben quimioterapiaa base de cisplatino como tratamiento de sarcoma osteogénico, los cuales presentan como principal complicación de esta terapéutica vómito y nausea que son tan severos que comprometen el estado general del paciente. - En la actualidad no existe un protocolo de manejo específico para esta complicación, por lo que justificamos el presente - estudio para valorar el mejor esquema antiemético.

RAZONAMIENTO DEL TRABAJO

a) El cisplatino es un antineoplásico cuya principal com
plicación es el efecto emetizante que causa.

b) Lametoclopramida y la dexametasona son medicamentos
antieméticos cuyo efecto puede ser sinérgico.

c) Por lo tanto, al asociar metoclopramida y dexametaso-
na se logra un mejor control de la emesis inducida por cisplatino
que cuando se emplea metoclopramida sola.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA:

El control de la náusea y vómito inducidos por el cisplatino es igual con el esquema de manejo a base de metoclopramida sola que cuando se emplea metoclopramida más dexametasona.

HIPOTESIS ALTERNA:

El empleo de metoclopramida asociada a dexametasona -- controla mejor la náusea y el vómito inducidos por cisplatino que la metoclopramida sola.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA:

El control de la náusea y vómito inducidos por el cisplatino es igual con el esquema de manejo a base de metoclopramida sola que cuando se emplea metoclopramida más dexametasona.

HIPOTESIS ALTERNA:

El empleo de metoclopramida asociada a dexametasona -- controla mejor la náusea y el vómito inducidos por cisplatino que la metoclopramida sola.

MATERIAL Y METODOS

CRITERIOS DE INCLUSION

Se estudiaron 20 pacientes con osteosarcoma que ingresaron al servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza en el período comprendido entre el 20 de julio y el 24 de octubre de 1986 y que recibieron quimioterapia a base de cisplatino, de los cuales 10 recibieron metoclopramida sola (esquema A) y 10 recibieron metoclopramida más dexametasona (esquema B).

En los pacientes del grupo A hubo 7 que pertenecieron al sexo masculino y 3 al femenino. El rango de edad fue de 5 a 16 años con una media de 10.4. La superficie corporal promedio fue de 0.96m² (tabla I).

En el grupo B, 6 pacientes fueron del sexo masculino y 4 del femenino. El rango de edad fue de 4 a 14 años con una media de 9.1. La superficie corporal promedio fue de 0.84m². (tabla II).

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes con náusea y/o vómito de otras causas tales como metástasis cerebrales, radioterapia o enfermedades intercurrentes. Tampoco se incluyeron pacientes con hipertensión arterial o síndrome ulceroso.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que presentaron complicaciones derivadas de la-

TABLA I.- PACIENTES QUE RECIBIERON METOCLOPRA
MIDA (ESQUEMA A)

PACIENTE (#)	SEXO (*)	EDAD (años)	S.C. (m2)
1	F	10	0.98
2	F	12	0.91
3	M	16	1.22
4	F	6	0.80
5	M	6	0.68
6	M	13	1.00
7	M	15	1.44
8	M	14	1.17
9	M	5	0.60
10	M	7	0.84

(*): M = Sexo masculino

F = Sexo femenino

TABLA II.- PACIENTES QUE RECIBIERON METOCLOPRA
MIDA Y DEXAMETASONA (ESQUEMA B)

PACIENTE (#)	SEXO (*)	EDAD (años)	S.C. (m2)
1	F	11	0.87
2	F	4	0.56
3	M	11	0.90
4	M	6	0.68
5	M	13	1.00
6	F	12	0.89
7	F	6	0.89
8	M	5	0.61
9	M	9	0.84
10	M	14	1.17

(*): M = Sexo masculino

F = Sexo femenino

aplicación de la dexametasona o bien aquellos pacientes que durante el desarrollo del proyecto cursaron con náusea y/o vómito que pudieron ser atribuidos a causas diferentes del empleo del cisplatino.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

a) Se evaluaron pacientes del servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza con osteosarcoma y que requirieron quimioterapia a base de cisplatino.

b) Todos los pacientes recibieron además de la quimioterapia manejo a base de metoclopramida sola (esquema A) o metoclopramida y dexametasona (esquema B).

c) Los pacientes fueron distribuidos al azar en cualquiera de los 2 grupos de manejo.

d) Los esquemas de manejo fueron:

Esquema A: Metoclopramida 0.3-0.5 mg/kg/día vía oral en 3 dosis. Se inició 1 día antes de aplicar la quimioterapia y se continuó hasta 1 día después.

Esquema B: Metoclopramida igual.

Dexametasona 0.5 mg/kg/día IV en 4 dosis. Se aplicó el mismo tiempo que la metoclopramida y además una dosis de 10 mg IV 30 minutos antes de la quimioterapia.

e) Al ingresar el paciente se registró la edad, sexo, peso, talla, superficie corporal y tensión arterial.

f) Las dosis de cisplatino fueron las establecidas por el

servicio de Oncología Pediátrica y se procedió a la hidratación según lo establecido por dicho servicio.

g) Posterior a la aplicación del cisplatino se registró el número de vómitos presentado durante las 24 hs posteriores a su aplicación, así como el estado nauseoso calificado como ausente, leve, moderado o severo de acuerdo a la descripción del propio paciente.

h) Se vigilaron las complicaciones que pudieron surgir de la aplicación de los diferentes medicamentos.

i) Al egreso del paciente se llenó la hoja de recolección de datos y fue retirada del expediente.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos obtenidos acerca del estado nauseoso se analizaron mediante la prueba de χ^2 . Para el análisis del número de vómitos se empleó la prueba U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

En los 10 pacientes que recibieron el esquema B (metoclopramida más dexametasona), la tensión arterial sistólica previo al manejo tuvo un rango de 90 a 120 mmHg y la diastólica de 60 a 70 mmHg y posterior al mismo, los rangos fueron de 100 a 120 y de 60 a 75 mmHg, respectivamente (tabla III).

El estado nauseoso se presentó en 6 pacientes del grupo A en forma moderada, en tanto que para el grupo B la forma -- más frecuente fue la leve con 8 pacientes, como se puede observar en la tabla IV. Mediante la prueba estadística de X^2 - se encuentra que existe una diferencia significativa con p menor de 0.05 para cada uno de los grupos dependiendo del esquema de manejo utilizado.

La frecuencia de presentación de vómitos en cada uno de los esquemas utilizados se encuentra anotada en las tablas V- y VI, siendo el promedio de 12.9 vómitos para los pacientes - que recibieron el esquema A y de 3.8 para los del esquema B.- Los resultados obtenidos se analizaron mediante la prueba estadística no paramétrica de U de Mann-Whitney, habiéndose encontrado una diferencia significativa con p menor de 0.001. - No hubo complicaciones atribuibles a ninguno de los medicamentos empleados.

TABLA III.- COMPARACION DE LA TENSION ARTERIAL (TA) ANTES Y DESPUES DE APLICAR LA DEXAMETASONA ASOCIADA A METOCLOPRAMIDA (ESQUEMA B).

PACIENTE (#)	TA PREVIA AL TRATAMIENTO (mm Hg)	TA AL FINAL DEL TRATAMIENTO (mmHg)
1	110/60	100/60
2	100/60	100/60
3	100/70	110/60
4	105/60	110/65
5	110/60	105/60
6	120/70	110/70
7	110/60	120/70
8	90/60	100/60
9	110/65	100/60
10	100/60	100/60

TABLA IV.- FRECUENCIA DE PRESENTACION DE NAUSEA EN LOS
DIFERENTES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO.

NAUSEA	ESQUEMA A	ESQUEMA B
Ausente	0	1
Leve	2	8
Moderada	6	1
Severa	2	0

TABLA V.- FRECUENCIA DE PRESENTACION DE VOMITOS EN PACIENTES
MANEJADOS CON METOCLOPRAMIDA (ESQUEMA A).

PACIENTE (#)	No. DE VOMITOS
1	10
2	6
3	35
4	22
5	7
6	5
7	11
8	16
9	6
10	11

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

-19-

TABLA VI.- FRECUENCIA DE PRESENTACION DE VOMITOS EN PACIENTES
MANEJADOS CON METOCLOPRAMIDA Y DEXAMETASONA (ESQUE
MA B).

PACIENTE (#)	No. DE VOMITOS
1	3
2	4
3	10
4	4
5	3
6	3
7	5
8	1
9	4
10	1

DISCUSION

El cisplatino es un medicamento antineoplásico que se emplea en la población pediátrica principalmente en el manejo de pacientes con osteosarcoma. La complicación más frecuente que se presenta con éste son náusea y vómito, los cuales llegan a ser tan intensos que pueden ser causa de abandono de tratamiento. En contra de esto se han empleado diversos esquemas antieméticos, entre los cuales destacan por sus escasos efectos colaterales y su fácil disponibilidad la metoclopramida y los esteroides (20-25).

La metoclopramida se emplea por vía endovenosa y oral a diversas dosis: desde 0.3-0.5 mg/kg/día hasta megadosis de 3 mg/kg/dosis. Esta última tiene que ser acompañada de difenhidramina por los efectos distónicos que causa (27-32).

Los esteroides, en especial la dexametasona, también -- han mostrado actividad antiemética sin que se haya logrado -- determinar el mecanismo exacto por el cual logran este efecto. Se ha sugerido que puede tener una acción sinérgica con otros antieméticos (24, 34-38).

El presente trabajo se realizó con el fin de comparar -- el efecto antiemético que se produce al administrar metoclopramida sola contra metoclopramida asociada a dexametasona -- en niños con osteosarcoma que reciben cisplatino. No existen reportes semejantes en grupos pediátricos en la literatura.

La nausea fue más intensa en los pacientes del grupo A, - con diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, éste es un síntoma y como tal no cuantificable nominalmente por lo que no constituye un dato fundamental para asegurar que la metoclopramida asociada a dexametasona es mejor que la metoclopramida sola.

El número de vómitos, que si es un dato medible, se disminuye al asociar ambos medicamentos (también con una diferencia estadísticamente significativa), lo cual si se puede considerar una medida fundamental para asegurar que la metoclopramida asociada a dexametasona es mejor que la metoclopramida sola, - sin que existan efectos colaterales serios derivados del empleo de estos medicamentos, no habiéndose encontrado ninguno en el presente trabajo.

Es de importancia hacer notar el hecho de que en la literatura existen reportes de estudios semejantes en niños. En adultos si existen reportes en los que se ha usado la metoclopramida a dosis elevadas con buen control sobre la emesis, sin embargo se presentan complicaciones derivadas de estas altas - dosis tales como la distonía (22-32) que no fueron encontrados en el presente estudio ya que las dosis usadas fueron menores y a pesar de esto se logra un adecuado control de la emesis al asociar la metoclopramida a la dexametasona.

En base a lo anterior, se concluye que para los pacientes que reciben cisplatino puede emplearse la asociación de metoclopramida y dexametasona como antieméticos eficaces, de fácil disponibilidad y escasos efectos colaterales.

CONCLUSIONES

- 1) El empleo de metoclopramida asociada a dexametasona controla mejor la náusea y el vómito inducidos por cisplatino que la metoclopramida sola.
- 2) En niños con osteosarcoma que reciben cisplatino es adecuado este esquema antiemético por su utilidad y escasos o nulos efectos colaterales.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Altman A, Schwartz Mn. Malignant diseases of infancy, childhood and adolescence, 2nd ed. WB Saunders Co., 1983: 59.
- 2.- Rosenberg B. Fundamental studies with cisplatin. Cancer 1985; - 55: 2303-16.
- 3.- Vietti TJ, Bergamini RA. General aspects of chemotherapy. In -- Sutow WW, Fernbach DJ, Vietti TJ. Clinical pediatric oncology.- 3rd ed. St Louis Missouri USA, 1984:210-43.
- 4.- Loherer PJ, Einhorn LH. Cisplatin. Ann Intern Med 1984;100:704-13
- 5.- Javadpour N. Pharmacology and clinical applications of cisplatinum. Urology 1985; XXV:155-60.
- 6.- Ozols RF, Corden BJ, Jacob J, Wesley MN, Ostchega Y, Young R. - High-dose cisplatin in hypertonic saline. Ann Intern Med 1984;- 68:19-24.
- 7.- Chiuten D, Vogl S, Kaplan B, Camacho F. Is there cumulative or-delayed toxicity from cisplatinum?. Cancer 1983; 52:211-4.
- 8.- Thompson SW, Davis LE, Kornfeld M, Hilgers RD, Standefer JC. Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic and toxicologic studies. Cancer 1984: 54:1269-75.
- 9.- Moroso MJ, Blair RL. A review of cisplatinum ototoxicity. J Oto-laryngology 1983; 12:365-9.
- 10.- Fausti SA, Schechter MA, Rappaport B, Frey RH, Mass SE. Early detection of cisplatin ototoxicity. Cancer 1984; 224-31.
- 11.- McHaney VA, Thibadoux G, Hayes FA, Green AA. Hearing-loss in -- children receiving cisplatin chemotherapy. J Pediatr 1983; 102: 314-7.
- 12.- Littlewood TJ, Smith AP. Syndrome of innappropriate antidiuretic

- hormone secretion due to treatment of lung cancer with cisplatin. *Thorax* 1984; 39:637-8.
- 13.- Levin L, Seali R, Barron J. Syndrome of inappropriate anti diuretic hormone secretion following cis-dichlorodiammine-platinum II in a patient with malignant thymoma. *Cancer* -- 1982; 50:2279-82.
 - 14.- Hashimi LA, Khlyl MF, Salem PA. Supraventricular tachycardia. A probable complication of cisplatin treatment. *Oncology* 1984; 41:174-5.
 - 15.- Ozols FR, Young CR. High-dose cisplatin therapy in ovarium cancer. *Semin Oncol* 1985; XXI(Suppl 6): 21-30.
 - 16.- Cullen MH, Latief TN, Spooner D, Mould JJ, Chetiyawaraana-AD. Cisplatin, etoposide and radiotherapy in regional inoperable squamous cell carcinoma of the bronchus. *Semin Oncol* 1985; XXI(Suppl 2): 16.
 - 17.- Douglas E, Green A, Wreen E, Champion J, Shipp M, Pratt C. effective cisplatin based chemotherapy in the treatment of hepatoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13:191-3.
 - 18.- Markamn M, Cleary S, King ME, Howell SB. Cisplatin and cytarabine administrated intrapleurally as treatment of malignant pleural effusion. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13:191-3.
 - 19.- Ettinger LJ, Douglas HO, Highby DJ y col. Adjuvant adriamycin and cisplatinum in primary osteosarcoma. *Cancer* 1981; 47:248-54.
 - 20.- Mitchel DC, Belasco BJ, Ellis R. Osteogenic sarcoma. *Proceedings of the tumor board of the Children's Hospital of Philadelphia*. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13:129-32.

- 21.- González ChP, Rivera MH. Manual de Oncología Pediátrica, Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional, IMSS. 1985.
- 22.- Roila F, Tonato M, Basurto C y col. Antiemetic activity of two different high-doses of metoclopramide in cisplatin-treated patients. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:1353-7.
- 23.- Laszlo J. Nausea and vomiting as major complications of cancer chemotherapy. *Drugs* 1983; 25(suppl 1):1-7.
- 24.- Stoudemire A, Cotanch P, Laszlo J. Recent advances in the pharmacology and behavioral management of chemotherapy induced emesis. *Arch Intern Med* 1984; 144:1029-33.
- 25.- Laszlo J, Gralla PJ, Einhorn LH, Wampler G. Antiemetics: A round table discussion. *Drugs* 1983; 25(suppl 1):74-80.
- 26.- Gralla RJ, Tyson LB, Bordin LA y col. Antiemetic therapy: A review of recent studies and a report of random assignment-trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Cancer Treat Rep* 1984; 1:163-72.
- 27.- Saller RH, Hellenbrecht D, Briemann L y col. Metoclopramide-kinetics at high-dose infusion rates for prevention of cisplatin-induced emesis. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37:43-7.
- 28.- Meyer BR, Lewin M, Drayer DE, Pasmantier N, Lonski L, Reidenberg MM. Optimizing metoclopramide control of cisplatin induced emesis. *Ann Intern Med* 1984; 100:393-4.
- 29.- Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB y col. Improved control of cisplatin induced emesis with high-dose metoclopramide and with combinations of metoclopramide, dexamethasone and diphenhydramine. *Cancer* 1985; 55:527-34.
- 30.- Saller R, Hellenbrecht D. Comparison of the antiemetic efficacy

- cy of two high-dose benzamides, metoclopramide and alizapride - against cisplatin-induced emesis. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: -- 1301-3.
- 31.- Plazia PM, Alberts DS, Kessler J, Matti SA, Graham B, Surwit EA. Immediate termination of intractable vomiting induced by cisplatin. Combination chemotherapy using an intensive five-drug regimen. *Cancer Treat Rep* 1984; 68:1493-5.
- 32.- Krebs H, Myers MB, Wheelock BJ, Goplerud RD. Combination antiemetic therapy in cisplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer* 1985; 55:2645-8.
- 33.- Gralla RJ. Metoclopramide. A review of antiemetic trials. *Drugs* 1983; 25(suppl 1):63-73.
- 34.- Rich WM, Gazi A, DiSaia PJ. Methylprednolone as an antiemetic - during cancer chemotherapy. A pilot study. *Gynecol Oncol* 1980; 9:193-8.
- 35.- D'Olimpio JT, Camacho F, Chandra P, Lesser M, Maldonado M, Wollner D, Wiernik PH. Antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone versus placebo in patients receiving cisplatin-based chemotherapy: A randomized double-blind controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1985; 3:1133-5.
- 36.- Apro MS, Plazia PM, Alberts DS, Graham V, Jones SE, Surwit AE, Moon T. Double-blind crossover study of the antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone vs high-dose metoclopramide. *J Clin Oncol* 1984; 2:466-71.
- 37.- Apro MS, Alberts DS. Dexamethasone as an antiemetic in patients treated with cisplatin. *N Engl J Med* 1981; 305:520.

- 38.- Cassileth PA, Lusk EJ, Torri S, DiNubile N, Gerson SL. Antiemetic efficacy of dexamethasone therapy in patients receiving cancer chemotherapy. Arch Intern Med 1983; 143:1347-9.