

11237
2ej
17



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital General C. M. La Raza
I. M. S. S.

VALORACION COMPARATIVA DEL EFECTO ANTIEMETICO
DE METOCLOPRAMIDA ASOCIADA CON DEXAMETASONA
CONTRA MEGADOSIS DE METOCLOPRAMIDA CON DEXA-
METASONA EN NIÑOS QUE RECIBEN CISPLATINO.

T E S I S

para obtener el título de:

P E D I A T R I A

P r e s e n t a :

Dr. Miguel Angel Badillo Pallares

Director de Tesis: Dr. Hugo Rivera Márquez



IMSS

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1988



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 esta 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	8
6.- HIPOTESIS	9
7.- MATERIAL Y METODOS	10
8.- RESULTADOS	17
9.- DISCUSION	22
10.- CONCLUSIONES	25
11.- BIBLIOGRAFIA	26

RESUMEN

El presente estudio está destinado a comparar el efecto antiemético de la metoclopramida asociada a dexametasona contra megadosis de metoclopramida más dexametasona en la emesis inducida por cisplatino.

Se trata de un estudio prospectivo en el que se incluyen 20 pacientes quienes se dividieron al azar en 2 grupos de 10 pacientes cada uno: grupo A que recibió metoclopramida más dexametasona a dosis habituales y grupo B a quienes se aplicó megadosis de metoclopramida más dexametasona. La frecuencia de presentación de vómitos fue mayor en el grupo A en relación al B con una diferencia estadística significativa ($P=0.01$). No se encontró diferencia significativa en el control de las náuseas. No se presentaron complicaciones con ninguna de las dosis de la metoclopramida.

Se concluyó que al asociar megadosis de metoclopramida más dexametasona se logra un mejor control de la emesis inducida por cisplatino que cuando se emplean metoclopramida y dexametasona a dosis habituales.

O B J E T I V O

COMPARAR EL EFECTO ANTIEMETICO DE METOCLOPRAMIDA ASOCIADA A DEXAMETASONA A DOSIS HABITUALES CONTRA MEGADOSIS DE METOCLOPRAMIDA ASOCIADA A DEXAMETASONA EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE RECIBEN CISPLATINO.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

En 1965 Rosenberg describio por primera vez la actividad in hibitoria del crecimiento celular en sus experimentos, teniendo en cuenta que uno de los principales compuestos era el cis-diaminodicloroplatino(cisplatino) Observando posteriormente — que este tenia una buena actividad antitumoral. El cisplatino es un compuesto inorgánico formado por un átomo central de platino rodeado de átomos de cloro y amonio en posición Cis en el plano horizontal(1). 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 a 4 semanas en dosis de 50 a 120mg/m² de superficie corporal (4,5).

Los efectos tóxicos del cisplatino se han descrito a diversos niveles. La nefrotoxicidad del cispletino se puede considerar una de las principales complicaciones y se caracteriza por disfunción orgánica manifestada por azotemia y trastornos electróliticos que pueden ser prevenidos mediante sobrehidratación y volúmenes urinarios elevados (4,6,7). Otros efectos colaterales son neurotoxicidad (con disminución de la sensibilidad y -

parestias distales)(8); ototoxicidad (destrucción del órgano de Corti y disminución de la agudeza auditiva inicialmente para frecuencias altas siendo esta progresiva)(9,10).

Otros efectos tóxicos poco frecuentes son: secreción inadecuada de hormona antidiurética, taquicardia supraventricular, fenómeno de Raynaud, raramente se presentan reacciones de hipersensibilidad (rubor facial, temblores, hipotensión, edema angioneurótico)(11,12,13,14).

Actualmente el cisplatino se emplea principalmente en el tratamiento de cáncer a nivel testicular, de ovario, tumores de cabeza y cuello, pulmonar, menos frecuente en neuroblastoma hepatoblastoma, derrame pleural maligno (15,16,17). En el grupo pediátrico tiene una de sus principales indicaciones en el tratamiento del sarcoma osteogénico (18,19,20,21).

La complicación más frecuentemente asociada a la aplicación del cisplatino es la "náusea y vómito" que llega a ser tan intenso que incluso son causa de abandono del tratamiento por parte del paciente y se presentan en más del 70% de los pacientes (3,22,23).

El centro de la emesis se localiza en la formación reticular en la médula oblongada y es estimulado a través de vías provenientes de la zona quimiorreceptora disparadora, irritación del tracto gastrointestinal y la corteza (1,24).

Se han estudiado diversos medicamentos para el control de -

la emesis entre los más importantes están: fenotiazinas, canna
binoides, haloperidol, esteroides, metoclopramida, secobarbi-
tal (24,25,26). Uno de los medicamentos que se estudian en for-
ma más exhaustiva es la metoclopramida la cual ejerce su efecto
antiemético probablemente por bloqueo de los receptores dopami-
nérgicos en la zona quimiorreceptora disparadora en el S.N.C.
y la porción alta del tracto intestinal(26). Se han estudiado
diversos esquemas en los últimos 5 años siendo los últimos las
dosis elevadas de metoclopramida con buenos resultados, sin --
que haya sido descartada su efectividad a dosis bajas(27 al 34)
Los esteroides particularmente la dexametasona a dosis habitua-
les también ha demostrado su efecto antiemético sin que se co-
nosca exactamente su mecanismo de acción aunque se ha propues-
to que sea por inhibición de prostaglandinas que son mediado-
res en el reflejo del vómito en el centro de la emesis en la -
médula oblongada(35 al 39) Se ha descrito que la combinación é
de esteroides con metoclopramida es más efectiva ya que actuan
en forma sinérgica que cada medicamento por si mismo(24,26,40).

Los efectos indeseables de la metoclopramida cuando se sumi-
nistra a dosis elevadas incluyen predominantemente: sedación -
acatisia, distonia y diarrea, la presencia de hiperprolactino-
mía (no descrito en ciclos cortos de tratamiento)(24,40). No -
se han descrito efectos colaterales importantes con la aplica-
ción de cursos cortos de dexametasona intravenosa o por vía --

oral, ocasionalmente euforia, retención de líquidos y discreta elevación de la tensión arterial(26,30).

Se han ensayado esquemas terapéuticos con tres medicamentos metoclopramida a megadosis, dexametasona y difenhidramina esta última droga utilizada exclusivamente para disminuir los efectos distónicos secundarios a las dosis elevadas de metoclopramida. Estos esquemas con buenos resultados (26,29,40).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el Hospital General del Centro Médico La Raza en el servicio de Oncología Pediátrica se maneja un grupo de pacientes que reciben quimioterapia a base de cisplatino como tratamiento de neoplasias malignas (osteosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de senos endodermicos, etc..), los cuales presentan como principal complicación terapéutica náuseas y vómito que son tan severas que comprometen el estado general del paciente. El protocolo de manejo actual para esta complicación no logra una remisión completa de la misma, el siguiente estudio es para valorar nuevos esquemas antieméticos para el manejo de estas complicaciones.

H I P O T E S I S

HIPOTESIS NULA.

El control de la náusea y el vómito inducidos por el cisplatino es igual con el esquema de manejo a base de metoclopramida más dexametasona a dosis habituales que cuando empleamos megadosis de metoclopramida más dexametasona.

HIPOTESIS ALTERNA.

El empleo de megadosis de metoclopramida asociada a dexametasona controlan mejor la náusea y el vómito inducidos por el cisplatino que la metoclopramida y dexametasona a dosis habituales.

MATERIAL Y METODOS

CRITERIOS DE INCLUSION

Se estudiaron pacientes con neoplasias malignas (tabla-I) - que ingresaron al servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza en el período comprendido entre el 7 de agosto al 18 de diciembre de 1987 y que recibieron quimioterapia a base de cisplatino, de los cuales la mitad (10) escogida al azar recibieron metoclopramida más dexametasona a dosis habituales (esquema A) y la otra mitad recibieron megadosis de metoclopramida más dexametasona (esquema B).

En los paciente del grupo A hubo 7 que pertenecieron al sexo masculino y 3 al femenino. El rango de edad fue de 1 a 9 años con una media de 5 años. La superficie corporal promedio fue de 0.65 m². (tabla-II).

En el grupo B, 6 pacientes fueron del sexo femenino y 4 del sexo masculino. El rango de edad fue de 3 meses a 15 años con una media de 8.5 años. La superficie corporal promedio fue de 0.94m². (tabla-III).

CRITERIOS DE NO INCLUSION

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

CRITERIOS DE EXOLUSION.

Pacientes que presentaron complicaciones derivadas de la -- aplicación de la dexametasona o bien aquellos pacientes que durante el desarrollo del proyecto cursaron con nauseas y/o vómitos que pudieron atribuirse a causas diferentes del empleo de cisplatino.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.

Los pacientes que ingresaron se incluyeron al azar en cualquiera de los 2 grupos de manejo.

Los esquemas de manejo fueron:

Esquema A: Metoclopramida a dosis de 0.3 a 0.5mg/kg/día vía oral ó intravenoso en 3 dosis, se inicio 24 horas antes de la aplicación de la quimioterapia y se continuo 24 horas despues de la aplicación de la misma.

Dexametasona: Dosis de 0.5mg/kg/día intravenosa en 3 dosis, se aplicaron al mismo tiempo que la metoclopramida y una dosis extra intravenosa 30 minutos antes de la quimioterapia.

Esquema B: Metoclopramida a dosis de 3mg/kg/dosis en un total de 2 dosis, la primera se aplico 30 minutos antes de la quimioterapia y la 2a dosis 1 hora y 30 minutos despues de la aplicación de la quimioterapia.

TABLA I.- TIPO DE NEOPLASIA MALIGNA ENCONTRADA DURANT
E EL DESARROLLO DEL ESTUDIO

TIPO DE NEOPLASIA	NUMERO.
OSTEOSARCOMA	8
HEPATOBLASTOMA	4
SARCOMA DE EWING	3
TUMOR DE SEBOS ENDODERMICOS	2
NEUROBLASTOMA	2
TERATOMA GASTRICO	1

TABLE II.- PACIENTES QUE RECIBIERON METOCLOPRAMIDA A
DOSIS HABITUALES (ESQUEMA A).

PACIENTE (#)	SEXO (*)	EDAD (años)	S.C. (m2)
1	M	2	0.52
2	M	3	0.57
3	M	1 ⁴ /12	0.39
4	F	8	0.85
5	M	7	0.76
6	M	7	0.79
7	F	3 ⁴ /12	0.61
8	F	9	0.68
9	M	6	0.79
10	M	3	0.57

(*) : M = Sexo masculino

F = Sexo femenino

TABLA III.- PACIENTES QUE RECIBIERON MEGADOSIS DE
METOCLOPRAMIDA (ESQUEMA B).

PACIENTE (#)	SEXO (π)	EDAD (años)	S.C. (m2)
1	M	2	0.61
2	F	3 ³ /12	0.53
3	F	15	2.51
4	F	14	1.16
5	M	1 ⁵ /12	0.45
6	M	8	0.87
7	F	14	1.10
8	F	13	1.28
9	M	3/12	0.34
10	F	15	1.51

(π): M = Sexo masculino

F = Sexo femenino

pia.

Dexametasona 20mg intravenosa dosis única 30 minutos antes de la quimioterapia.

Difenhidramina 50mg intravenosa dosis única junto con la dosis de dexametasona.

Cuando ingreso el paciente se registró la edad, sexo, peso, talla, superficie corporal y tensión arterial. Las dosis de cisplatino fueron las establecidas por el servicio de Oncología - Pediatría y se procedió a la hiperhidratación según lo establecido por dicho servicio.

Posterior a la aplicación del cisplatino se registró el número de vómitos presentados durante las 24 horas posteriores a su aplicación, así como el estado nauseoso el cual fue calificado como ausente, leve, moderado o severo de acuerdo a la descripción del propio paciente. Se vigilaron las complicaciones que pudieron surgir de la aplicación de los diferentes medicamentos.

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 con la prueba de X² y el número de vómitos con la prueba de U de Mann-Whitney.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se trato de un estudio en IIIera fase a pesar de lo cual -- existia el riesgo de efectos adversos por los medicamentos usa
dos, mismos que fueron comunicados a los familiares solicitan
do su autorización por escrito en formato oficial.

RESULTADOS

En los 10 pacientes que recibieron el esquema B (megadosis de metoclopramida asociada a dexametasona), no se excluyo ninguno de los pacientes del estudio todos terminaron manejo. La tensión arterial no mostro variaciones significativas entre la toma de la misma al inicio del manejo como posterior al mismo.

El estado nauseoso se presento en los 10 pacientes de ambos grupos siendo en el grupo A predominantemente de moderada a severa (5 y 4 respectivamente) siendo unicamente uno de expresión leve del mismo, en tanto que para el grupo B la forma más frecuente de presentación fué la leve con 6 pacientes, siendo similar en igual número de pacientes tanto para las manifestaciones moderadas como severas(ver tabla-IV). Mediante la prueba de χ^2 se encontro que no existio una diferencia significativa ya que la P fue mayor de 0.05 para cada uno de los grupos-- independientemente del esquema de manejo utilizado.

La frecuencia de presentación de vómito en cada uno de los esquemas utilizados se encuentra en las tablas V y VI siendo - el promedio de 7.6 vómitos para los pacientes que recibieron - el esquema A y de 2.2 para los del esquema B. Los resultados - obtenidos se analizaron mediante la prueba estadística no para métrica de U de Mann-Whitney, habiendose encontrado una diferencia significativa con P igual a 0.01. Se presento en una paciente distonia leve ya que se aplico la difenhidramina con una-

diferencia de 3 horas en relación al horario del esquema indicado, siendo controlado al aplicar el medicamento no es ta una complicación importante.

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

NAUSEA	ESQUEMA A	ESQUEMA B
AUSENTE	0	0
LEVE	1	6
MODERADA	5	2
SEVERA	4	2

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

PACIENTE (#)	No DE VOMITOS
1	4
2	9
3	6
4	3
5	14
6	6
7	3
8	7
9	18
10	6

TABLA VI- FRECUENCIA DE PRESENTACION DE VÓMITOS EN PACIENTES MANEJADOS CON MEGADOSIS DE METOCLOPRAMIDA MAS DEXAMETASONA (ESQUEMA B).

PACIENTE (#)	No DE VOMITOS.
1	2
2	5
3	0
4	1
5	1
6	8
7	1
8	0
9	4
10	0

DISCUSION

El cisplatino es un medicamento antineoplásico que se emplea en la población pediátrica en el manejo de diversas neoplasias-malignas (vease tabla-I). Las complicaciones más frecuentes que se presentan con ésta son, náuseas y vómito, los cuales llegan a ser tan intensos que pueden ser causa de abandono del tratamiento. En contra de éstos se han empleado diversos esquemas antieméticos, entre los cuales destacan por sus escasos efectos colaterales y su fácil disponibilidad la metoclopramida y los esteroides(20,26).

La metoclopramida se emplea por vía endovenosa y oral a diversas dosis: desde 0.3mg/kg/día hasta megadosis de 3mg/kg/dosis. Esta última debe 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(34,35,38).

El presente trabajo se realizó con el fin de comparar el efecto antiemético que se produce al administrar metoclopramida y dexametasona a dosis habituales contra megadosis de metoclopramida y dexametasona en niños con neoplasia maligna que reciben

como quimioterapia unicamente cisplatino. No existen reportes semejantes en grupos pediátricos en la literatura.

La náusea no presentó una diferencia estadística significativa en ambos grupos ($P < 0.05$); sin embargo éste es un síntoma y como tal no cuantificable nominalmente, por lo que no constituye un dato fundamental para asegurar que las megadosis de metoclopramida asociada a dexametasona produzcan efectos similares a metoclopramida asociada a dexametasona a dosis habituales.

El número de vómitos, que sí es un dato medible, se disminuyó con las megadosis de metoclopramida y dexametasona, teniendo una diferencia estadísticamente significativa ($P \geq 0.01$), lo cual sí se puede considerar una medida fundamental para asegurar que las megadosis de metoclopramida asociadas a dexametasona es mejor que la metoclopramida y dexametasona a dosis habituales para controlar la emesis, no existieron efectos colaterales serios derivados del empleo de estos medicamentos.

Es de importancia hacer notar el hecho de que en la literatura no existen reportes de estudios semejantes en niños. En adultos existen reportes en los que se ha usado metoclopramida a dosis elevadas con buen control sobre la emesis, sin embargo se presentan complicaciones derivadas de estas altas dosis como la distonía (22, 32) que no fueron encontradas en el presente estudio habiéndose logrado un buen control de la emesis al asociar megadosis de metoclopramida con dexametasona.

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

CONCLUSIONES

- 1.) El empleo de megadosis de metoclopramida asociada con - dexametasona controla mejor el vómito inducido por cisplatino que la metoclopramida asociada a dexametasona a dosis habituales.
- 2.) En niños con neoplasias malignas 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, 2n ed. WB Saunders Co 1983:59.
- 2.- Viotti TJ, Bergamini RA. General aspects of chemotherapy. In Sutow WW, Fernbach DJ, Viotti TJ, clinical pediatric oncology 3er ed. St Louis Missouri USA, 1984:210-43.
- 3.- Rosemberg B. Fundamental studies with cisplatin. Cancer — 1985;55:2303-16.
- 4.- Lohere PJ, Einhorn LH. Cisplatin. Ann Intern Med 1984;100:704-13.
- 5.- Javadpour N. Pharmacology and clinical application of cisplatinum. Urology 1985; XXV:155-60.
- 6.- Ozols RP, Corden BJ, Jacob J, Wesley MN, Ostchega Y, Young R. High-dose cisplatin in hypertonic saline. Ann Intern Med 1984; 68:19-24.
- 7.- Chiute D, Vogl S, Kaplan B, Camacho P. Is there cumulative ordelayed toxicity from cisplatinum?. Cancer 1983;52:211-12
- 8.- Thompson SW, Davis LE, Kirnfeld M, Hilger RD, Standfer JO. Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic and toxicologic studies. Cancer 1984;54:1269-75.
- 9.- Moroso MJ, Blair RL. A review of cisplatinum ototoxicity. J otolaryngology 1983;12:365-9.
- 10.-Fausti SA, Schechter MA, Rappaport B, Mass SE. Early detection of cisplatin ototoxicity. Cancer 1984; 53:224-31.

- 11.-McHaney VA, Thibadoux G, Green AA. Hearing-loss in children receiving cisplatin chemotherapy. J Pediatr 1983;102:314-7.
- 12.-Littlewood TJ, Smith AP. Syndrome of inappropriate 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 antidiuretic hormone secretion following cis-dichlorodiamine 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 PR, Young GR. High-dose cisplatin therapy in ovarian cancer. Semin Oncol 1985; XXI(Suppl-6):21-30.
- 16.-Cullen MH, Latief TN, Spooner D, Mould JJ, Chettyawaranna 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.-Markann M, Cleary S, King ME, Howells B. Cisplatin and cytarabine administered intrapleurally as treatment of malignant pleural effusion. Med Pediatr Oncol 1985;13: 121-3.

- 19.- Etinger LJ, Douglas HO, Highby DJ Et al. Adjuvant adriamycin and cisplatin in primary osteosarcoma. Cancer 1981 47:284-54.
- 20.- Mitchel DC, Belanco BJ, Ellis R. Osteogenic sarcoma. Proceeding of the tumor board of the Children's Hospital of Philadelphia. Med Pediatr Oncol 1985; 13:129-32.
- 21.-Gonzalez GHP, Rivera MH. Manual de Oncología Pediátrica, - Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional, IMSS 1985.
- 22.-Roila F, Tonato M, Basurto C, Et al. 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. Drug 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. Drug 1983; 25(Suppl-1):74-80.
- 26.-Gralla RJ, Tyson LB, Bordin LA, Et al. Antiemetics: 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, Et al. Metoclopramide kinetics at high-dose infusion rates for prevention of-

ESTH 1835 29 -
SALA DE LA

cisplatinum induce emesiss. Clin Pharmacol Ther 1985; 37: 43-7.

28.-Meyer BR, Lewin M, Drayer DE, Pasmantier N, Lonski I, Reidenberg MM. Optimizing metoclopramide control of cisplatin induced emesiss. Ann Intern Med 1984; 100:393-4.

29.-Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Et al. 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 E, Hellenbretch D. Comparison of the antiemetic of ficacy of the high-dose benzamides, metoclopramide and ali gapride against cisplatin-induce emesis. Cancer Treat Rsp 1985; 69:1301-3.

31.-Plazia PM, Alberts DS, Kessler J, Mattis SA, Graham B, Sur wit EA. Immediate termination of intractable vomiting indu ge by cisplatin. Combination chemotherapy using an intensi ve five-drug regimen. Cancer Treat Rep 1984; 68:1493-5.

32.-Krebs H, Myers MB, Wheeloko BJ, Goplerud RD. Combinations antiemetic therapy in cisplatin-induced nausea and vomiting Cancer 1985; 55:264-8.

33.-Gralla RJ. Metoclopramide. A review of antiemetic trials. - Drug 1983; 25(Suppl-1):63-73.

34.-Alejo F. Valoración del efecto antiemético de la metoclopra mida sola y asociada a dexametasona en niños que reciben--

cisplatino que presentan osteosarcoma. Tesis recepcional--
Mexico D.F. 1986.

- 35.-Rich WM, Gazi A, DiSaia FJ. Methylprednolona as an antiemetic during cancer chemotherapy. A pilot study. *Gynecol Oncol* 1980; 9:193-8.
- 36.-D'Olimpio JT, Camacho P, Chandra P, Lesser M, Maldonado M, Wollner D, Wieraik 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.
- 37.-Aapro MS, Flezia PM, Alberts DA, Graham V, Jones SE, Surwit AE, Moon T. Double-blind crossover study of antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone vs high-dose metoclopramide. *J Clin Oncol* 1984; 2:466-71.
- 38.-Aapro MS, Alberts DS. Dexamethasone as an antiemetic in patients treated with cisplatin. *N Engl J Med* 1981;305:520.
- 39.-Cassileth PA, Lusk EJ, Torris S, DiNubile N, Gerson SL. Antiemetic efficacy of dexamethasone therapy in patients receiving cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1983; 143:347-9.