

11235



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
I. S. S. S. T. E.  
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**ESTUDIO ABIERTO, COMPARATIVO, ESTRATIFICADO,  
ALEATORIZADO PARA EVALUAR LA EFICACIA,  
SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DE DOLASETRON  
CONTRA ONDANSETRON COMO TRATAMIENTO  
ANTIEMETICO EN PACIENTES QUE RECIBEN  
QUIMIOTERAPIA CON CISPLATINO.**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA LA ESPECIALIZACION DE  
ONCOLOGIA MEDICA  
P R E S E N T A:  
DR. EFRAIN FLORES VERA**



MEXICO, D. F.

ENERO DEL 2000

276048



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**Estudio abierto, comparativo,estratificado, aleatorizado para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Dolasetron contra Ondansetron como tratamiento antiemético en pacientes que reciben quimioterapia con Cisplatino.**

**TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN  
ONCOLOGIA MEDICA**

**PRESENTA**

**DR. EFRAN FLORES VERA**

**MEXICO D.F. 1999**

*[Handwritten signature]*

DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

*[Handwritten signature]*

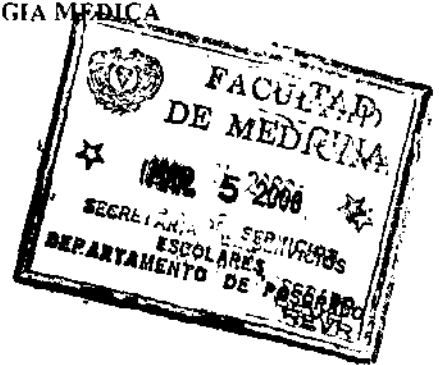
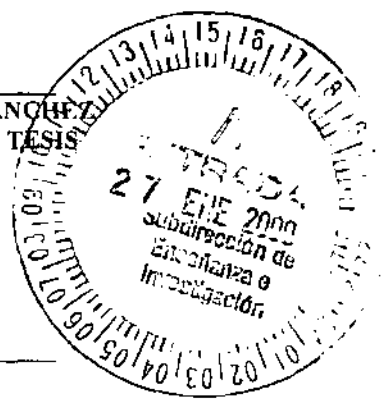
DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS  
PROFESOR TITULAR

*[Handwritten signature]*

DRA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ  
JEFE DE SERVICIO Y ASESOR DE TESIS

*[Handwritten signature]*

DR. EFRAIN FLORES VERA  
MEDICO RESIDENTE DE ONCOLOGIA MEDICA



## INDICE

RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	2
MATERIAL Y METODOS .....	4
RESULTADOS .....	10
GRAFICAS Y TABLAS .....	12
DISCUSION .....	16
CONCLUSIONES .....	16
BIBLIOGRAFIA .....	17

**Introducción:** Después de la administración de quimioterapia a pacientes con cáncer, hasta un 56% de ellos presenta náusea y vómito, lo cual deteriora su calidad de vida, por lo que el control neuroquímico de la náusea reviste una gran importancia como parte de la atención integral de estos pacientes, Siendo actualmente los antagonistas de serotonina del tipo inhibidores de la 5 hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>) los fármacos más utilizados como terapia antiemética. En el presente estudio se compararon los resultados de la administración de Dolasetron Vs. Ondansetron sin uso de esteroides concomitantes para el control del vómito en pacientes con neoplasia maligna confirmada, que reciben Cisplatino a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> como parte de la terapia antineoplásica. **Material y Método:** se incluyeron 20 pacientes de entre 18 y 74 años ( 12 hombres y 8 mujeres ), en un período comprendido de Noviembre de 98 a Agosto de 99, en un estudio abierto, comparativo, estratificado y aleatorizado, en 2 grupos de tratamiento para valorar eficacia, seguridad y tolerabilidad de Ondansetron 8mg/ IV cada 8 hrs. Vs. Dolasetron 100 mg/ IV cada 24 hrs evaluandose su efecto a las 24 hrs. posteriores a la administración de Cisplatino. **Resultados :** los resultados fueron analizados por métodos descriptivos, la diferencia entre ambos grupos de tratamiento no fue significativa con fallo mayor para el control de la emesis en ambos. **Conclusiones:** Es necesario realizar el estudio con una muestra mayor para poder establecer alguna diferencia significativa entre ambos medicamentos.

#### ABSTRACT

Chemotherapy induce nausea and vomiting in 56% of the patients under treatment and these side effects impair their quality of life . The neurochemical control of emesis is therefore, a priority for the integral well-being of patients with cancer. Serotonine antagonist, ie. 5-hydroxitriptamine inhibitors (5-HT<sub>3</sub>) are currently the most used antiemetic drugs. We describe the results of patients with malignant tumors, who receive Cisplatin based chemotherapy combination at a minimal dose of 100 mg/m<sup>2</sup> and an antiemetic support with Ondansetron or Dolasetron without concomitant steroids. *Patients and methods:* we included 20 patients, 18 to 74 years old (12 men, 8 women) in an open, comparative, stratified and randomized study between November 98 and August 99. The purpose was to define the efficacy, safety and tolerance of Ondansetron 8 mg IV every 8 h compared with Dolasetron 100 mg IV single daily dose as antiemetic support. Efficay was evaluated 24 h after the Cisplatin chemotherapy administraton. *Results:* a descriptive analysis was performed for both groups. Difference between two arms was not significant regarding a major failure of the emesis control. *Conclusion:* we need a larger study population to establish any major difference in efficacy between both antiemetic drugs.

En pacientes que reciben quimioterapia es común que se presente náusea y vómito, lo cual puede considerarse como una causa de deterioro en estos pacientes (7,10,19,39). Se ha informado que la toxicidad aguda de la quimioterapia puede favorecer la aparición de náusea y vómito en 56% o más de los pacientes e inclusive se ha reportado que hasta un 23% de pacientes que reciben ciclos sucesivos de quimioterapia experimentan episodios anticipados de náusea y vómito (3,38). En algunos casos, se ha determinado que algunos agentes quimioterápicos considerados como altamente emetógenos tales como el cisplatino a dosis  $> 100 \text{ mg/m}^2$ , pueden hacer que se presente náusea y vómito hasta en el 90 - 100% de los pacientes (3,10). Es indiscutible que al evitar la náusea y el vómito durante el período de tratamiento, se mantiene la calidad de vida en los pacientes que reciben quimioterapia (1,2,16,20,10). La base para la terapia antiemética es el control neuroquímico del vómito. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo, se sabe que los neuroreceptores periféricos y en la zona quimiorreceptora disparadora o gatillo (CTZ) contienen receptores para serotonina, histamina (H1 y H2), dopamina, acetilcolina, opioides y diversos neurotransmisores endógenos. Muchos antieméticos actúan bloqueando competitivamente a los receptores para estas sustancias, inhibiendo la estimulación de nervios periféricos en la CTZ y probablemente en el "centro del vómito" (4,5,7,8,9).

Los antagonistas de los receptores de serotonina tipo 3 (5-Hidroxi triptamina) (5-HT<sub>3</sub>) actúan inhibiendo a la serotonina, la cual se libera desde las células enterocromafines en la mucosa gastrointestinal, para que inicie su transmisión aferente del Sistema Nervioso Central (SNC) y vía nervio vago y nervios simpáticos espinales. Los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> pueden también bloquear la estimulación por serotonina en el CTZ y otras estructuras del SNC (10,13,22,39). Se ha demostrado en diferentes estudios que los antagonistas de los receptores de serotonina producen respuestas antieméticas iguales o superiores a otros agentes antieméticos y que son mejor tolerados que otros agentes que estuvieron disponibles con anterioridad (27,32,15,31).

El dolasetron es un antagonista de los receptores de serotonina tipo 3 (5-HT<sub>3</sub>) que presenta actividad antiemética. La porción cetona del dolasetron es reducida rápidamente por la carbonilo reductasa para formar un alcohol, el dolasetron reducido o hidrodolasetron, que es el principal metabolito farmacológicamente activo (6,12,32,44). Después de su administración intravenosa, el dolasetron desaparece rápidamente del plasma en donde pueden encontrarse concentraciones medibles durante solamente 2-3 horas. Menos del 1% de la dosis se excreta por la orina. Las concentraciones máximas del dolasetron reducido o hidrodolasetron se alcanzan en aproximadamente 0.625 horas (35,49,52) y el volumen de distribución es de 4,15 - 5,5 L/Kg. (4,8,16,24,38). En voluntarios sanos se ha descrito que la vida media del metabolito reducido se encuentra en un rango de 3.82 a 7.46 horas y la depuración renal es de 2.2 - 4.43 ml./min. Kg., las cuales son independientes de la dosis administrada (40,45,47,52). Asimismo, la biodisponibilidad del dolasetron administrado por vía oral varía entre 70% en voluntarios sanos jóvenes y 89% en voluntarios sanos de edad avanzada (11,12,15,20,17).

En diferentes estudios clínicos se ha empleado dolasetron como tratamiento de náusea y vómito inducidos por quimioterapia o cirugía. De esta manera, se ha reportado que una dosis intravenosa (IV) de 1.8 mg/Kg. Permite una completa supresión del vómito en aproximadamente 50% de los pacientes que reciben quimioterapia altamente emetogénica con cisplatino y en aproximadamente 60 - 80% de pacientes que reciben quimioterapia moderadamente emetogénica (34,36,37,43). También, se ha encontrado que una dosis de dolasetron 200 mg por vía oral en combinación con 20 mg de dexametasona previene el vómito en la fase de control aguda en 76% de pacientes que reciben cisplatino  $> 70 \text{ mg/m}^2$  y en 74% de pacientes que reciben cisplatino  $> 100 \text{ mg/m}^2$  (4,11,19,23,29,30,47).

Con base en diversos estudios clínicos, se ha demostrado que la dosis más efectiva de dolasetron IV es de 1.8 mg/Kg. Lo cual corresponde a la administración de una dosis única de 100 mg IV por pacientes antes de iniciar la administración de quimioterapia, obteniéndose una respuesta completa en el 55% de los casos y una respuesta completa o respuesta mayor en el 77% de los casos (18,21,33).

En estudios comparativos empleando la presentación IV se ha descrito que dolasetron 1.8 mg/Kg. Es igualmente efectivo que ondansetron 32 mg como terapia antiemética en pacientes que recibieron altas dosis ( $\rightarrow 91 \text{ mg/m}^2$ ) o dosis medias (70-90  $\text{mg/m}^2$ ) de cisplatino (3,5,11,19,20,21,23) de igual forma, no

se encontraron diferencias significativas entre dolasetron 1.8 mg/Kg. o 2.4 mg/Kg., 54% y 47% de respuesta completa, en comparación con granisetron 3 mg. 49% de respuesta completa, en pacientes con altas dosis de cisplatino (>80 mg/m<sup>2</sup>) (11,19,23,27,32).

En un estudio de dosis respuesta se administró dolasetron 25,50,100 y 200 mg. Por vía oral en dosis única en pacientes que recibieron quimioterapia moderadamente emetogénica con doxorubicina y/o ciclofosfamida, obteniéndose la mayor respuesta 59 a 76%, con la dosis de 200 mg de dolasetron (44,47,49,52).

Una dosis única de dolasetron 200 mg es equivalente a 3 o 4 dosis de ondansetron de 8 mg en la prevención de emesis después de administrar quimioterapia moderadamente emetogénica. La proporción de pacientes que respondieron completamente al tratamiento con dolasetron fue de 76% y de 72% en pacientes que recibieron ondansetron (3,4,7,8,12,14,19).

Como se ha observado con otras terapias antieméticas, existen diferentes factores que afectan la respuesta de los pacientes tratados con dolasetron. Así, se ha encontrado que pacientes de sexo masculino, mayores de 65 años, con historia previa de abuso de alcohol y sin haber recibido tratamiento previo de quimioterapia, responden en mayor proporción a dolasetron. (25,49).

Los eventos adversos que han sido reportados más frecuentemente en pacientes que reciben quimioterapia, asociados con dolasetron oral o IV, son cefalea y diarrea. De acuerdo con un análisis de diversos estudios clínicos la cefalea se presenta en 24% y la diarrea en 12% de los pacientes que recibieron dolasetron IV 1.8 mg/Kg. Con un correspondientes 23% y 5-6% en pacientes que recibieron dolasetron 100 o 200 mg por vía oral. Otros eventos adversos que se han reportado son mareo, fatiga, y función hepática anormal, definida por una elevación de las transaminasas (20,26,36).

Asimismo, se ha descrito que los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> incluyendo el dolasetron, presentan actividad electrofisiológica cardíaca, lo cual ha sido documentado más ampliamente en dolasetron que en otros antagonistas 5-HT<sub>3</sub> más antiguos. En estudios clínicos, dolasetron causa frecuentemente pequeños cambios en el electrocardiograma, incluyendo una prolongación del intervalo PR, duración QTc y QRS, así como un incremento en la frecuencia cardíaca. Estos cambios son generalmente detectables a través de métodos de ECG asistidos por computadora, son transitorios, sintomáticos y/o clínicamente no significativos (4,12,17,19,39).

Con base en lo anterior, se realizó éste estudio para comparar la eficacia antiemética, tolerabilidad, y seguridad de dolasetron en comparación con ondansetron en pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino.



Se trata de un estudio abierto, comparativo, controlado, estratificado, aleatorizado (1:1), con dos grupos de tratamiento en paralelo realizado en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante un periodo comprendido del 10 de noviembre de 1998 al 06 de agosto de 1999.

**SELECCIÓN DE PACIENTES**

Fueron incluidos 20 pacientes, 10 por cada grupo de tratamiento, los cuales fueron tratados con el medicamento de estudio.

**CRITERIOS DE INCLUSION:**

- 1) Enfermedad maligna confirmada.
- 2) Que reciba quimioterapia con Cisplatino.
- 3) Con una edad igual o mayor a 18 años.
- 4) Capaz de entender y cumplir con los requerimientos de el protocolo.
- 5) Estado de desempeño < 3 en la escala ECOG o > 50% en la escala Karnofsky.
- 6) Electrocardiograma pre estudio considerado como normal.
- 7) Resultados en las pruebas de sangre y orina dentro de los rangos normales o considerados por la enfermedad de base.
- 8) Permanecer en el Hospital al menos durante 8 horas después de iniciar la quimioterapia ( hora 0 ).
- 9) Estar presente en el Hospital 24 – 36 horas después de la quimioterapia para una evaluación de la fase de control aguda.
- 10) No estar embarazada

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- 1) Historia de enfermedad neurológica, cardíaca o psiquiátrica, excluyendo alcoholismo.
- 2) Niveles de sodio o potasio fuera de los rangos normales.
- 3) Radioterapia en los 7 días previos al inicio de la quimioterapia ( hora 0 ).
- 4) Vómito o náusea de grado 2-4 en la escala SWOG ( Southwest Oncology Group ) en las 24 horas previas.
- 5) Vómito de etiología orgánica.
- 6) Metástasis cerebral que pudieran impedir la comunicación o inducir emésis.
- 7) Lactancia.
- 8) Historia de hipersensibilidad al medicamento de estudio o medicamentos con estructura química similar ( antagonistas 5-HT<sub>3</sub> ).
- 9) Haber recibido cualquier medicamento con actividad antiemética durante un periodo de 24 hrs. Previas a la hora 0. Esto incluye: Ondansetron, Granisetron, Tropisetron, Antidepresivos tricíclicos, Droperidol, Glucocorticosteroides y Benzodiazepinas. Se permitió triazolam durante la noche previa a la quimioterapia, pero no durante el periodo de estudio inicial de 24 hrs ( fase de control aguda ).
- 10) Medicamento concomitante con fármacos que presenten actividad antiarrítmica
- 11) Haber recibido un medicamento contra cáncer durante las 72 hrs. previas a la quimioterapia ( hora 0 ).
- 12) Tratamiento previo con mesilato de Dolasetron.
- 13) Probabilidad de requerir tratamiento durante el periodo de estudio con medicamentos no permitidos por el protocolo.
- 14) Tratamiento con cualquier medicamento bajo investigación durante los 21 días previos al inicio de la quimioterapia.

- 15) Enfermedades cardiovasculares, hepáticas, neurológicas, endócrinas u otras enfermedades sistémicas clínicamente relevantes que hacen difícil la implementación o la interpretación de los resultados del estudio.
- 16) Historial de abuso de fármacos.

## TRATAMIENTOS DEL ESTUDIO

### DETALLES DEL MEDICAMENTO

#### MESILATO DE DOLASETRON

Frasco ampula que contiene 20 mg. / 5 ml. Para administración intravenosa (IV). La administración podrá realizarse en una sola inyección durante 30 segundos o diluir en 50 ml de solución salina normal ( NaCl 0.9% ), dextrosa al 5% u otros fluidos intravenosas compatibles ( manitol al 10%, compuesto de lactato de sodio o cloruro de sodio al 0.18%, glucosa al 10% ) y administrar en infusión durante un periodo de hasta 15 minutos.

El mesilato de dolasetron I.V. no se debe administrar como inyección intramuscular. El dolasetron inyectable debe protegerse de la luz.

#### CLORHIDRATO DE ONDANSETRON

Fase de control aguda

Frasco ampula que contiene 8 mg / 4 ml para administración intravenosa ( I.V. ). Se administró una dosis de 8 mg de ondansetron, lenta o en infusión, 30 minutos antes de iniciar la quimioterapia, seguido por 8 mg. Cada 8 horas.

El ondansetron inyectable debe protegerse de la luz.

Los pacientes no ingirieron alimentos durante un periodo de 2 horas antes o 2 horas después de la administración del medicamento de estudio. Pudiendo tomar un vaso de agua en cada hora de administración.

### QUIMIOTERAPIA

Los pacientes recibieron quimioterapia basada en cisplatino por vía intravenosa como se menciona a continuación:

Cisplatino en infusión continua 100 mg / m<sup>2</sup>.

### MEDICAMENTO ANTIEMETICO DE RESCATE

Se utilizaron otros medicamentos con actividad antiemética como terapia de rescate en los siguientes casos:

- Más de 2 episodios eméticos durante las 24 hrs. Siguiendo al inicio de la quimioterapia.
- Que el paciente demandara una terapia antiemética alternativa.

Al inicio del estudio se asignó un número de identificación a cada paciente. Cada paciente recibió únicamente la medicación correspondiente a su número de identificación.

Con objeto de asignar el tratamiento correspondiente a cada paciente, primero se estratificó al paciente con base en su sexo y a la administración previa o no de quimioterapia.

De esta manera el paciente fue asignado a cualquiera de los siguientes 4 grupos.

- I Masculino, sin quimioterapia previa.
- II Femenino sin quimioterapia previa.
- III Masculino con quimioterapia previa.
- IV Femenino con quimioterapia previa

## **EVALUACIONES DURANTE EL ESTUDIO**

### **Período pre tratamiento.**

Durante un periodo de 14 días previos al inicio de la quimioterapia, se proporcionó a los pacientes una explicación completa del estudio y qué es lo que se requirió de cada uno de ellos. Todos ellos firmaron el consentimiento.

En un periodo de 72 horas previas al inicio de la quimioterapia, se hizo una historia clínica y un examen físico completo a cada paciente, así como un electrocardiograma y resultados de laboratorio de rutina en sangre y orina

Hematología: Biometría hemática, hematócrito, hemoglobina, cuenta de células blancas ( total y diferencial) y cuenta de plaquetas.

Química sanguínea: Urea, creatinina, proteínas totales, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirubinas, calcio, ácido úrico, glucosa, sodio, potasio, magnesio, y cloro.

Uroanálisis: gravedad específica, pH, glucosa, proteínas y sangre oculta.

### **Período de tratamiento**

El inicio de la quimioterapia fue considerado como la hora 0 en este estudio. Los pacientes ambulatorios permanecieron en el hospital durante 8 horas posteriores y regresaron al hospital 24 a 36 horas después para la evaluación final del estudio ( fase de control aguda ) Los pacientes hospitalizados permanecieron en el hospital durante las 24 horas del período de estudio.

## **PARAMETROS DE MEDICION**

### **Frecuencia cardíaca y presión sanguínea**

La frecuencia cardíaca y la presión sanguínea fueron medidas justo antes de administrar la dosis intravenosa del medicamento de prueba, 30 minutos antes de iniciar la quimioterapia. Posterior a la hora 0, se midieron los signos vitales después de 1 hora, 4 horas, 8 horas y 24 horas después de iniciar la quimioterapia. Las mediciones realizadas a las 24 horas fueron hechas antes de administrar el medicamento de estudio.

Este parámetro fue evaluado por 2 métodos:

Mediante una escala visual análoga, marcada del 1 al 10 y etiquetada en cada extremo como "sin náusea" y como "tanta náusea como pueda ser posible". Los pacientes hicieron una marca en esta escala antes de la primera administración del medicamento de estudio (30 minutos antes de iniciar la quimioterapia), justo antes de iniciar la quimioterapia (hora 0) y 24 horas después de iniciar la quimioterapia. Se realizó una evaluación médica basándose en una escala de 4 puntos: Ninguna, leve, moderada, y severa.

La evaluación del vómito fue evaluada en forma de reportar el número de episodios eméticos dentro de cada hora desde la hora 0 hasta la hora 24 después de iniciar la quimioterapia.

### DEFINICION DE EPISODIOS EMETICOS

**Arcada ( emesis no productiva )** = cualquier número de arcadas durante un periodo único de 5 minutos = 1 episodio emético.

**Vómito ( emesis productiva )** = Un vómito o una secuencia de vómitos en una sucesión muy cercana, no aliviado por un periodo de relajación. = 1 episodio emético.

**Vómito y arcada** = arcada de menos de 5 minutos de duración combinada con un vómito único durante un periodo cualquiera de 5 minutos. = 1 episodio emético.

### EVALUACION DE LA FASE DE CONTROL AGUDA

Al finalizar el periodo de 24 horas se realizó a los pacientes nuevo examen físico completo incluyendo electrocardiograma, al mismo tiempo se tomaron las muestras de sangre y orina para llevar a cabo las pruebas de laboratorio rutinarias para seguridad.

Los pacientes clasificaron la satisfacción del tratamiento antiemético de estudio marcando en una escala visual análoga etiquetada como "completamente satisfecho" y "no satisfecho de ninguna manera".

La seguridad del medicamento de estudio fue evaluada a través de los signos vitales, los electrocardiogramas, exámenes físicos, pruebas de laboratorio clínico y los datos de eventos adversos.

### ELIMINADOS

Los pacientes serían retirados del medicamento de estudio debido a las siguientes causas:

A petición del individuo mismo.

Si a juicio médico la continuidad en el estudio fuese en detrimento del bienestar del paciente.

Presencia de eventos adversos serios o alarmantes que puedan estar relacionados con el medicamento de estudio.

En el caso de embarazo confirmado o sospecha de éste.

Debido a que se trata de un estudio abierto el médico conocía el medicamento que recibe cada paciente que es incluido al estudio mediante asignación al azar.

## PROCEDIMIENTOS ESTADISTICOS

### VARIABLES DE LOS ANALISIS

#### Respuesta clínica

Definición de la respuesta clínica: La respuesta clínica la cual fue evaluada al finalizar la fase de control aguda (+24 horas ) fue considerada como sigue :

Pacientes que responden completamente al tratamiento	Ningún episodio emético durante el periodo de evaluación.
Pacientes que responden en mayor medida al tratamiento.	1 o 2 episodios eméticos durante el periodo de evaluación.
Falla al tratamiento	Más de 2 episodios eméticos durante el periodo de evaluación.
No determinada	Si las circunstancias impiden clasificar al paciente en cualquiera de las anteriores como por ejemplo: el paciente no regresó a la visita de evaluación, discontinuación prematura del tratamiento debido a razones no relacionadas a la eficacia o violaciones mayores al protocolo tal como una inadecuada administración del medicamento.

### POBLACIONES DEL ESTUDIO

#### Poblaciones para análisis

Todos los pacientes que participaron en el estudio fueron clasificados dentro de alguna de las siguientes poblaciones para los análisis estadísticos.

Población de intención de tratar =	Todos los pacientes tratados que recibieron al menos una dosis del medicamento de prueba.
Población por protocolo -	Pacientes que recibieron el medicamento de prueba y en quienes se evaluó una respuesta antiemética 24 horas después de iniciar la quimioterapia excluyendo a violadores mayores al protocolo.

ESTA TESTS NO DEBE  
SER DE LA BIBLIOTECA

## MÉTODOS ESTADÍSTICOS

9

### ANÁLISIS DE EFICACIA

Las variables pronósticas y demográficas en la línea de base fueron resumidas en forma descriptiva.

El análisis primario de eficacia se enfocó a la tasa de éxito en la población clínica por protocolo, determinado dentro del período de 24 horas después de iniciar la quimioterapia. La población de intención de tratar fue analizada en los mismos tiempos.

El intervalo de confianza del 95% a dos colas fue calculado usando el método de Clopper y Pearson para la variable primaria en cada grupo. El mismo método fue usado para los análisis secundarios.

### ANÁLISIS DE SEGURIDAD

La evaluación de seguridad y tolerabilidad fue realizada por paciente. Todos los pacientes reclutados en el estudio que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio fueron elegibles para el análisis de seguridad y tolerabilidad.

El análisis de seguridad y tolerabilidad examinó la duración, severidad, relación al medicamento de estudio y resultados de eventos adversos. La frecuencia de pacientes con eventos adversos serios fue tabulada de acuerdo a categorías de sistemas corporales. Los cambios en variables de laboratorio fueron tabulados y comparados contra la línea base cuando fue aplicable.

### ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Los procedimientos establecidos en este protocolo de estudio, en relación a la conducta, evaluación y documentación de este estudio, están orientados a asegurar que el médico mantenga las buenas prácticas clínicas y los principios éticos establecidos en la revisión actual de la declaración de Helsinki. El estudio también se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos del Reglamento en materia de investigación de la Ley General de Salud en México.

Los resultados del presente estudio que comprendió un período aproximado de 9 meses ( 10 de Noviembre de 1998 al 06 de Agosto de 1999 ) fueron analizados por métodos estadísticos descriptivos y de acuerdo a cada grupo de tratamiento quedando de la siguiente manera:

Se incluyó un total de 20 pacientes con edades de 18 a 74 años con una media de 48.2. La relación de pacientes por sexo fue 12 hombres y 8 mujeres correspondiendo a 60% y 40% respectivamente y en cuanto a la selección del medicamento por grupo de pacientes la relación quedó como sigue:

En cuanto al sexo fueron 7 pacientes masculinos que recibieron dolasetron y 3 femeninos, los que recibieron ondansetron fueron 5 pacientes masculinos y 5 femeninos ( Ver TABLA I )

La distribución por edades de acuerdo a cada grupo de tratamiento fue hecha al azar por lo que no existe una correlación directa entre la edad y el tipo de medicamento utilizado para cada caso.

Nosotros no encontramos cambios en los estudios de laboratorio realizados a cada paciente después de administrar el antiemético en ninguno de los 2 grupos de tratamiento, así como tampoco se observaron cambios electrocardiográficos .

En relación a los signos vitales no encontramos variación en ninguno de los casos para las horas de administración ( 30 min. Antes, 1 hora después, 4 horas después, 8 horas después y 24 horas después.) en ambos brazos de tratamiento.

Los resultados del efecto antiemético en cada grupo de tratamiento quedaron como a continuación se menciona:

Evaluación de la náusea hecha por el paciente solo 1 paciente refirió náusea moderada y en él fue administrado ondansetron, 2 pacientes refirieron el mismo efecto con el brazo dolasetron. 1 paciente refirió náusea leve con la administración de ondansetron y el resto de pacientes incluidos para ambos grupos de tratamiento lo refirió como " no conoce ".

La evaluación de los resultados hecha por el médico fue: 1 paciente evaluado a la hora de inicio de la quimioterapia presentó náusea leve, en el grupo de tratamiento de ondansetron, a las 4 horas 1 paciente con las mismas características que el anterior, a las 8 horas 4 pacientes presentaron náusea leve con la administración de ondansetron y 4 para dolasetron y 2 pacientes presentaron náusea severa con la administración de dolasetron., a las 24 horas los resultados fueron 7 pacientes con náusea leve del brazo dolasetron y 8 pacientes con náusea leve del brazo ondansetron y 2 pacientes con náusea severa del brazo dolasetron.

Los resultados del efecto antiemético fueron los siguientes: para el grupo de ondansetron presentaron vómito 1 paciente a la hora después de administrar la quimioterapia, 4 horas después 1 paciente el cual tuvo 3 episodios, a las 8 horas 3 pacientes los cuales tuvieron 1,3 y 1 eventos respectivamente, a las 24 horas 9 pacientes con 9,10,1,4,2,1,2,1 y 3 eventos respectivamente.

Del brazo dolasetron los resultados fueron como sigue: a la hora de evaluación 1 paciente con 1 evento, a las 4 horas ningún paciente presentó vómito, a las 8 horas 6 pacientes tuvieron 2,1,1,7,2,2, y 1 eventos respectivamente. A las 24 horas fueron 9 pacientes con 6,5,2,1,6,3,2,4,5,1 y 2 eventos respectivamente.

Por otra parte del total de pacientes incluidos en el estudio solo 8 de ellos habían recibido algún esquema de quimioterapia previo y de éstos solo presentaron náusea leve al finalizar el estudio y todos ellos presentaron vómito durante la evaluación a las 24 hrs ( ver TABLA II ).

Doce pacientes no habían recibido quimioterapia previa. 3 mujeres y 4 hombres para el brazo de Ondansetron y 2 mujeres y 3 hombres para el brazo de Dolasetron observandose náusea de leve a moderada en este último, y solo náusea leve en el de Ondansetron ( Ver tabla III ).

La evaluación final nos muestra una respuesta completa a Ondansetron y 0 a Dolasetron, 4 pacientes en ambos brazos tuvieron respuesta en mayor medida y encontramos falla al tratamiento en 6 pacientes del brazo de Dolasetron y 5 para Ondansetron ( Ver tabla IV ).



TABLA I

## SEXO POR GRUPO DE TRATAMIENTO

MEDICAMENTO	HOMBRES	MUJERES
ONDANSETRON	5	5
DOLASETRON	7	3

TABLA II

## PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA PREVIA

MEDICAMENTO	MUJERES	HOMBRES	INTENSIDAD DE NAUSEA
Ondansetron	2	1	leve
Dolasetron	1	4	leve - moderada

TABLA III

## PACIENTES SIN QUIMIOTERAPIA PREVIA

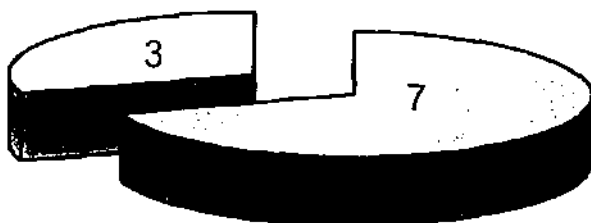
MEDICAMENTO	MUJERES	HOMBRES	INTENSIDAD DE NAUSEA
Ondansetron	3	4	leve
Dolasetron	2	3	leve - moderada

## EVALUACION FINAL DEL TRATAMIENTO ANTIEMETICO

EVALUACION A LAS 24 HORAS	TIPO DE ANTIEMETICO	
	DOLASETRON	ONDANSETRON
RESPUESTA COMPLETA	0	1
RESPUESTA EN MAYOR MEDIDA	4	4
FALLA AL TRATAMIENTO	6	5
TOTAL	10	10

**GRAFICA 1**  
**PACIENTES TRATADOS CON**  
**DOLASETRON**

MASCULINO  
 FEMENINO



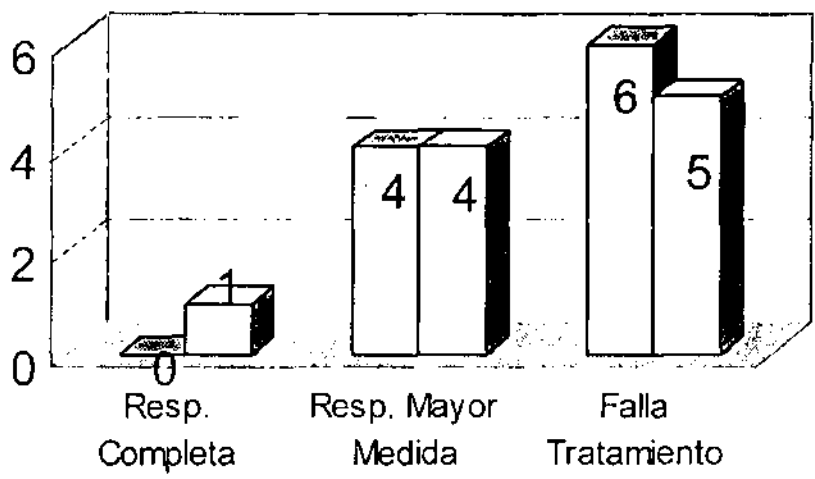
**GRAFICA 2**  
**PACIENTES TRATADOS CON**  
**ONDANSETRON**

MASCULINO  
 FEMENINO



# EVALUACION FINAL

□ DOLASETRON  
□ ONDANSETRON



## DISCUSIÓN

En el presente estudio se comparó la eficacia y tolerancia, así como el beneficio del uso de dos diferentes antagonistas de receptores de 5 hidroxitriptamina ( 5-HT<sub>3</sub> ) del tipo del clorhidrato Ondansetron Vs mesilato de Dolasetron, para el control de la náusea inducida por quimioterapia con Cisplatino, específicamente en el control agudo de la emésis; ya que es bien conocido el potencial emetizante del Cisplatino, por lo que generalmente se han utilizado diferentes regímenes de terapia antiemética, frecuentemente con el uso de dos o más fármacos. Realizándose un análisis de las diferentes características de cada paciente, tales como edad, sexo, antecedentes de quimio o radioterapia, etc., tratando de determinar las diferencias que intervienen en la mayor o menor respuesta al control de la náusea. En el presente estudio todos los pacientes recibieron indistintamente alguno de los dos regímenes antieméticos en análisis, que consistieron en la administración de manera randomizada de mesilato de Dolasetron.

En diferentes estudios se han reportado resultados similares para el control de la emésis aguda y tardía en pacientes que utilizaban terapia antiemética a base de inhibidores de 5-HT<sub>3</sub> más esteroide, observándose una pequeña diferencia en beneficio de pacientes que utilizan mesilato de Dolasetron, sobre todo en la forma de administración y control emético per sé, mencionándose que los efectos indeseables fueron semejantes, comparado contra otros inhibidores de 5-HT<sub>3</sub> ( 16, 18, 20, 42 ).

En nuestro estudio todos los pacientes fueron divididos en dos grupos, entre los cuales y de manera indistinta se encontraban subgrupos que agrupaban: pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna confirmada susceptible de manejo con esquemas de quimioterapia que incluyen Cisplatino a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>, ya sea como monofármaco o formando parte de algún esquema de poliquimioterapia, algunos pacientes con antecedentes de quimioterapia previa, así como pacientes vírgenes a tratamiento, de igual manera diferentes grupos de edad, siendo estos de entre 18 y 74 años. Así como de ambos sexos, aunque no todas estas variables fueron analizadas de manera individual.

En este estudio se observó una tendencia similar a la reportada por otros autores ( 2, 6, 28, 49, 51 ) respecto al control de la emésis, observándose una ligera tendencia a favor del control emético con mesilato de Dolasetron en las primeras 8 horas del análisis lo cual se invierte en las siguientes horas culminando en una ligera mejoría global del control de la emésis, en el brazo de clorhidrato de Ondansetron.

## CONCLUSIONES

En conclusión, el presente estudio demuestra, que la administración de inhibidores de 5-HT<sub>3</sub> en pacientes que reciben quimioterapia moderada o altamente emetizante, alcanza un porcentaje alto de control de la náusea como monofármaco, si bien el presente estudio, se realizó en un grupo pequeño de pacientes, que no permite determinar diferencias significativas entre los dos brazos estudiados, de igual manera consideramos que la administración concomitante de otros fármacos del tipo de los esteroides, debe potencializar el efecto antiemético de los inhibidores de 5-HT<sub>3</sub>. Como de hecho es bien conocido y utilizado en la terapia normal antiemética, lo cual también deberá ser sujeto a demostración, en un estudio futuro y con una muestra mayor de pacientes.

En comparación del presente estudio con otros trabajos anteriores encontramos mayor falla al control antiemético, probablemente en los estudios con fármacos múltiples debido a la falta de soporte adyuvante y solo se nos ocurre en el comparativo de estudios de monofármaco que sea imputable al tamaño de la muestra Vs. Algún error técnico en la ejecución del mismo.

- 1.- Audhy B. y cols. *European Journal of Cancer* 1996; 32 A (5): 807-813.
- 2.- Audhy B. Whitmore et al. *Support Care Cancer* 1996; 4 (3): 249.
- 3.- Balfour, JA. Y Goa KL. *Drugs* 1997; 54 (2): 273-298.
- 4.- Baltzer L. Kris MG. Hinkley et al. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1994. Mar; 13: 433.
- 5.- Beck, TM. Hesketh, EJ. Madajewics 5 et al. *Journal of Clinical Oncology*, 1992. 10 (12 ): 1969-1975.
- 6.- Bigaud M., Elands J., Kastner et al. *Drug Der. Res.* 195 Mar.; 34: 289-96.
- 7.- Boeijinga PH. Galvan M. Baron BM. Et al. *Eur. J. Pharmacol* 1992 Aug. 14; 219: 9-13.
- 8.- Boxenbaum H. Gillespie T. Heck K. Et al. *Biopharm Drug Dispos* 1992 Dec.; 13: 693-701.
- 9.- Boxenbaum H. Gillespie T. Heck K. Et al. *Biopharm Drug Dispos.* 1993 Mar.; 14: 131-14.
- 10.- Clark RA. Gralla RJ. *Support Care Cancer.* 1993 Jul; 1 (4): 182-185.
- 11.- Chevallier B. y cols. *Supportive Care in Cancer* 1997; 5 (1): 22-30.
- 12.- Choo YS. Galvan M. Dimmih, et al. *Pharm Res.* 1995 Sep; 12 Suppl: 388-412.
- 13.- Cubeddu Lx. *Semin. Oncol.* 1992 Dec; 19 ( 6 Suppl 15 ): 2-13.
- 14.- Depsey E. Bourque S. Et al. *J. Clin Pharmacol* 1994 Oct; 34: 1018.
- 15.- Dow J. Francesco GF. Berg C. J. *Pharm. Sci.* 1996 Jul; 85 (7): 685-689.
- 16.- Fauser AA. Y cols. *European Journal of Cancer* 1996 Aug. 32 A (9): 1523-1529.
- 17.- Fauser AA. Bleiberg H. Chevallier. B. et al. *Cancer J.* 1996; 9: 196-202.
- 18.- Gillespie TA. Eckstein JA. Et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1993 Oct; 11: 955-62.
- 19.- Gralla RJ. Tonato M. Y Roila F. *Springer - Verlag* 1998: 133pp.
- 20.- Graves T. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 337-45.
- 21.- Grote TH. Y cols. *The Cancer Journal* 1997; 3 (1): 45-51.
- 22.- Gyermek L. *J. Clin. Pharmacol* 1995 Sep.; 35: 845-55
- 23.- Hesketh. P. Y cols. *Journal of Clinical Oncology* 1996; Aug. 4 (8): 2242-2249.
- 24.- Hesketh PJ. Gandara DR. J. *Nati Cancer Inst.* 1991 May 1; 83 (9): 613-620.
- 25.- Huebert ND. Schwartz J. Et al. *J. Chromatogr. B. Biomed Appl.* 1996 (685) : 291-7.
- 26.- Hunt TL. Cramer M. Et al. *Pharmacotherapy* 1996 Mar- Apr.; 16: 253-60.
- 27.- International ( Perugia ) concensus on antiemetic therapy. *Supportive Care in Cancer.* 1998; 6 (3): 197-289.
- 28.- Keih MK. Sproles GD. Cheng LK. *Drug Metab. Dispos.* 1995 Aug.; 23: 806-12.
- 29.- Keung. AC-F. Gossard. D. Spenard J. Et al. *Pham. Res.* 1995 Sep.; 12 Suppl.: S 387.
- 30.- Kris MG., Grunberg SM. Giralla RJ. Et al. *J. Clin. Oncol.* 1994 May.; 12: 1045-9.
- 31.- Kris MG., Pendergrass KB., Navan RM. Grote TH. Et al. *J. Clin. Oncol.* 1997 May; 15 (5): 2135-2138.
- 32.- Lofers WS. Zee B. *Eur. J. Cancer* 1995; 31 A. Suppl 5: S 252.
- 33.- Luser AA. Duclos B. et al. *Eur. J. Cancer* 1996; 32 A; 1523-9.
- 34.- Lindley CM. Hirsch JD. O'Neill CV. Et al. *Qual Life Res.* 1992 Oct; (5):331-340.
- 35.- Lindley CM. Hirsch JD. *Br. J. Cancer Suppl.* 1992 Dec.; 19: S 26-S 29.
- 36.- Marty M. *Oncology* 1993 May; 5083: 159-162.
- 37.- Mc. Dermott S. Songer S. Benedict C. et al. *Eur. Hosp. Pharm.* 1996; 2 Suppl. 1: S 25 - 31.
- 38.- Miller RC. Galvan M. Gittos MW. Et al. *Drug Dev. Res.* 1993 Jan; 28: 87-93.
- 39.- Miller AD. Leslie RA. *Frontiers in neuroendocrinology* 1994.15 (4): 301-320.
- 40.- Pater JL. Lofers WS. Zee B. et al. *Ann. Oncol.* 1997; 8: 181-5.
- 41.- Proceedings of a symposium held. 26-27 April 1996 *European Journal of Cancer* 1997; 33 ( Suppl 4) S1- S 67.
- 42.- Sanwald P. David M. Dow J. *Drug Metab. Dispos* 1996 May; 24: 602-9.
- 43.- Shah A. Et al. *Pharm. Res.* 1995 Sep.; 12 Suppl.: S 395.
- 44.- Shah A. Lanman R. Bhargava V. Et al. *Biopharm Drug Dispos* 1995 Apr; 16: 3. 177-89.
- 45.- Shah AK. Bhargava VO. Et al. *Pharm Res* 1995 Sep; 12 Suppl: S 360.
- 46.- Thant M. Pendergrass K. Harman G. Et al. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1996; 15: 533.
- 47.- The changing dynamics of emesis management. Sep 14 1997, 1998; 1.
- 48.- Tyers. MB. *Seminars in Oncology.* 1992. 19 (4) Supp. 10: 1-8.
- 49.- Veyrat - Follet C. Farinotti R. Palmer JL. *Drugs.* 1997; 53 (2): 206-34.
- 50.- Watson M. Mc Carron J. Law M. *Br. J. Cancer* 1992 Nov; 66 (5): 862-8-66.
- 51.- Wilde MI. Markham A. *Drugs.* 1996; 52 (5): 773-94.
- 52.- Yelding A. Bertoli L. Eisenberg P. Et al. *Am. J. Clin. Oncol.* 1996 Dec.; 19 (6): 619-23.