

2 copias
I/2301/80.

VALORACION CLINICA DEL ALIZAPRIDE

* JORGE ESCOVAR C.

** JOSE VICENTE VALBUENA R.

* INSTRUCTOR III CIRUGIA,
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, Sección Gastroenterología.

** INVESTIGADOR CIENTIFICO,
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, Sección Gastroenterología.

1980

INTRODUCCION.

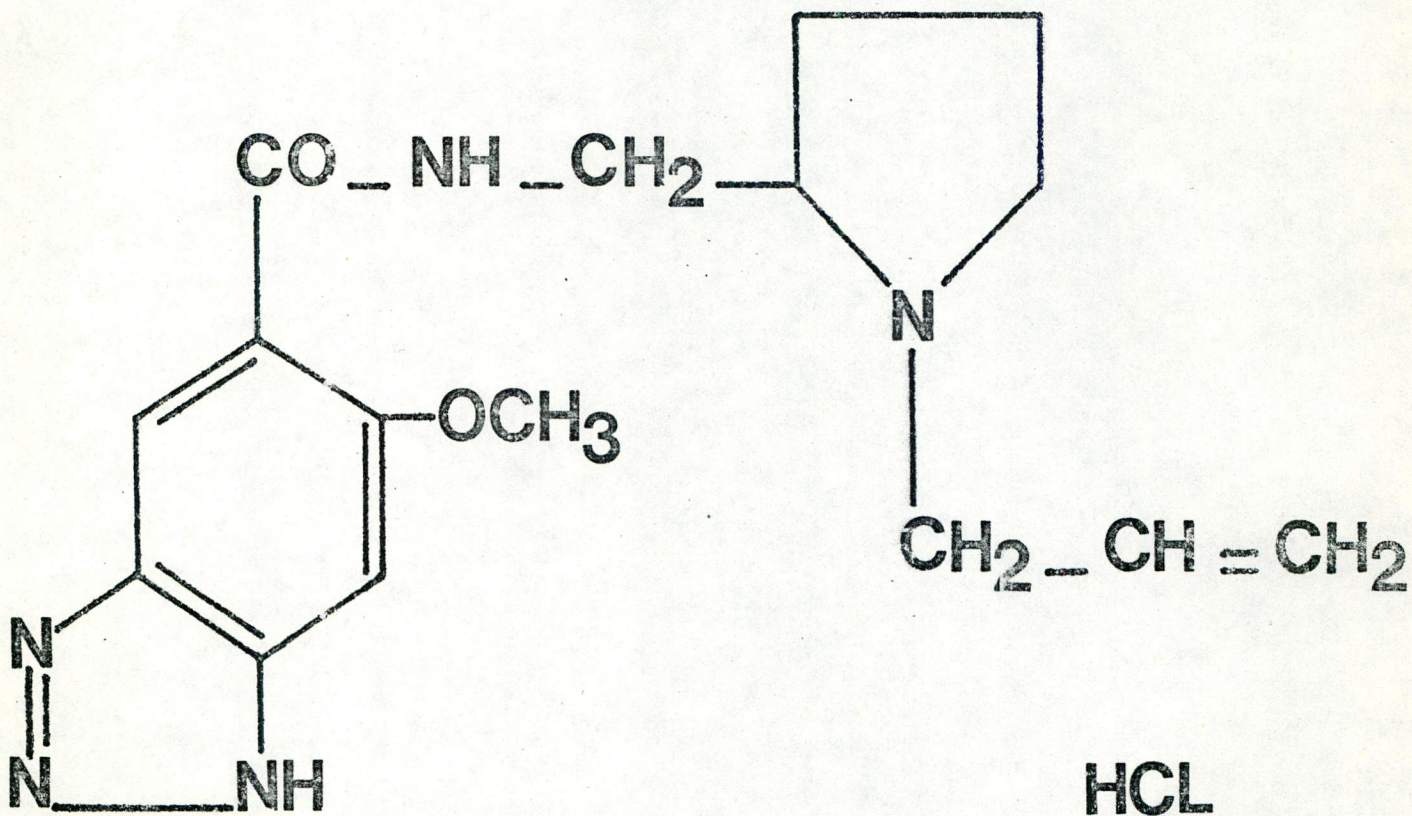
Los avances significativos en el tratamiento quimioterapeutico de varias enfermedades malignas, se ha acompañado de un incremento en los efectos colaterales indeseables, entre otros la náusea y el vómito.

La náusea es el reconocimiento de la estimulación de una zona vecina al centro del vómito, situado en el bulbo raquídeo, y generalmente anuncia, pero no siempre precede el vómito que es el medio por el cual el tubo digestivo superior expulsa su contenido cuando hay irritación o excitabilidad excesiva del estómago o el duodeno. Los estímulos aferentes viajan por el simpático y el parasimpático hasta el centro del vómito y en seguida se establecen las correlaciones motoras por medio de los pares craneanos V-VII-IX y XII y los nervios raquídeos.

El vómito puede también desencadenarse por el estímulo farmacológico de una zona situada en el piso del cuarto ventrículo llamada centro desencadenante quimio-receptor. Existen otros mecanismos como el estímulo del laberinto y algunas circunstancias psíquicas pero se desconocen los circuitos neuronales responsables.

La náusea y el vómito durante la quimioterapia o la radioterapia pueden asociarse con complicaciones médicas cuya gravedad depende de la severidad y duración del vómito e incluyen el síndrome de Mallory Weiss, la desnutrición, la deshidratación y en casos extremos, fracturas óseas. Estos efectos nocivos imponen un sufrimiento físico y mental que disminuyen notoriamente la calidad de la vida y por consiguiente provocan rechazo al tratamiento antineoplásico. Para bloquearlos han sido utilizados múltiples sustancias como las Fenotiazinas, Antihistamínicos, Haloperidol, Domperidone, Tetrahidrocabinol, Nasilone, altas dosis de esteroides y recientemente la Metoclorpropamida y sus derivados, sin embargo, la eficacia de estas sustancias es incompleta frente a las nuevas drogas como la Adriamicina, Mitomycin, Bleomicina y especialmente el Cisplatino.

Nos proponemos analizar una nueva sustancia antiemética conocida como Alizapride, que pertenece a la familia de los Benzamidos sustituidos, cuyos compuestos han sido ampliamente utilizados en gastroenterología por sus propiedades antieméticas y antinauseosas.



CLORHIDRATO DE N (ALIL-L PIRROLIDINIL-2) METIL METOXI-2
AZIMIDO-4,5 BENZAMIDA

FIG I

La fórmula empírica es: C16, H21, O2, N5, HCL (Figura No. 1).

Las tasas plasmáticas luego de la administración parenteral disminuyen, monoexponencialmente, desde la novena hora y la vida media, en el hombre es de 194 más o menos 74 minutos y la eliminación es del 25 al 100% después de 72 horas. El 90% del producto se recupera no metabolizado en la orina.

Su actividad farmacológica se ejerce sobre los centros bulbares y reticulares, actuando como fuerte antagonista de los principales venenos emetizantes (Apomorfina y alcaloides del centeno) en dosis muy reducidas; por ejemplo la dosis eficaz media para controlar el vómito provocado por la Apomorfina (100 ug-Kg- S.C.) es de 9 ug por Kg parenteral y 17 ug por Kg V.O.

A pesar de que su mecanismo de acción se ejerce sobre el S.N.C. no se ha evidenciado ningún efecto anticonvulsivante, analgésico, ni neuromuscular. Además, la administración oral a las ratas de 800mg, durante 6 meses, no ha demostrado disfunción bioquímica, histológica o hematológica. En algunos casos se aprecia ligera hiperplasia mamaria e hipercolesterolemia; pero no se han comprobado efectos teratogénicos ni carcinogénicos.

En el presente estudio se quiere analizar la eficacia antiemética del Aizapride en pacientes tratados con radioterapia o qui-

mioterapia quienes presentan náusea o vómito severo, a pesar del tratamiento preventivo con Metoclopramida. Además se desea conocer los efectos secundarios.

MATERIAL Y METODOS.

La población en este estudio, consistió en 43 pacientes con cáncer en diferente localización; 8 recibían radioterapia, 7 monoquimioterapia y 28 poliquimioterapia.

El Cuadro No. 1 presenta la modalidad del tratamiento.

	<u>TOTAL</u>
Radioterapia	8
Monoquimioterapia	7
5 F.U + Adriamicina	5
Mitomycin + Adriamicina	1
C.M.F.P	6
Cicl. Vivb. Act. D. Bleo. Cis-Platino	11
Adr. Endoxan 5. F.U.	2
F.A.M.	3
	<hr/>
	43

HISTORIA		FECHA										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Masculino /Edad Femenino												
Tipo Tumor												
Localización												
FC												
TA												
Talla												
Peso												
Radioterapia												
Quimioterapia - Poli-quimioterapia - Monoquimioterap.												
VOMITO	Frecuencia											
	Severidad											
	Alimento											
	Bilis											
	Gástrico											
	Sangre											
SINTOMAS	Nauseas											
	Vértigo											
	Anorexia											
	Astenia											
TOLERANCIA	Local											
	Endocrina											
	Neurológico											
	Digestiva											
	Boca seca											
	Somnolencia											
EFICACIA	0											
	8											
	9											
	X											
DOSIS	Plitican: { Ampolla Gotas Suposit.											
	Primperán											
	Placebo											

- 0 Ausente
- 1 Ligero
- 2 Moderado
- 3 Severo
- 4 Excelente = Ningún efecto ó sólo 1 con intensidad moderada.
- 5 Bueno = Entre 2 a 3 con intensidad moderada.
- 6 Regular = Entre 2 a 3 con franca intolerancia.
- 7 Malo = Intolerancia total a 1 ó 6 efectos.

- Eficacia
- 0 = Malo - Ningún efecto
- 8 = Regular - Disminución 50%
- 9 = Bueno - Control todos los síntomas.

FIGURA 2

Se excluyó un paciente cuya causa del vómito fue una úlcera duodenal que estaba produciendo un síndrome de obstrucción pilórica parcial. Ningún paciente tenía náusea o vómito anticipado por condicionamiento psicológico, que generalmente puede ser controlado con técnicas de manejo del comportamiento (1).

Todos los pacientes escogidos presentaban vómito y náusea persistentes, a pesar de las medidas antieméticas con metoclopropamida (10mgs parenteral cada 4 horas).

La frecuencia e intensidad de la náusea, el vómito y demás síntomas se especifican en la hoja de evaluación. (Figura No. 2).

La evaluación de la respuesta se consideró:

- a- Excelente : Desaparición completa de los síntomas.
- b- Buena: Desaparición de más del 50% de los síntomas.
- c- Mala: No se modificaron los síntomas.

El tratamiento preventivo con Alizapride varió desde 200mgs hasta 800mgs, las dosis más altas se emplearon para prevenir los efectos del Cis-platino; se suministró 100gs I.V. 20 minutos antes de iniciar la quimioterapia, 100gs I.V. a los 20 minutos de haberla iniciado y 100gs I.M. cada 4 horas. En 2 pacientes se requirió una dosis total de 1.000mgs.

El seguimiento fue del 100% realizado en el hospital o ambulatoriamente hasta 48 horas después de haber terminado la quimioterapia o radioterapia.

RESULTADOS.

En nuestro estudio hubo 29 mujeres y 14 hombres. La edad promedio en las mujeres fue de 45 años y en los hombres de 26 años.

La localización del tumor se especifica en el Cuadro No. 2.

Ca. escamocelular del cervix	4
Mola hidatiforme	1
Ca Endometrio	2
Ca de ovario	3
Ca de colon	4
Ca de recto	2
Ca de estómago	8
Tumor óseo	1
Linfoma	1
Carcinoma de testículo	10
Ca de seno	7
	<hr/>
TOTAL:	43

La frecuencia del vómito en promedio fue 12 veces en 24 horas y era severo en el 95% de los casos y moderado en el 5%.

La náusea la presentó el 97% y el 23% no tenía vértigo, mientras que los restantes pacientes lo padecieron; el 93% tuvo anorexia y astenia como consecuencia del vómito o la náusea.

El control del vómito fue excelente en el 76% y bueno en el 21%; solo en un paciente no se obtuvo respuesta. La náusea se eliminó en el 88%, se disminuyó en el 9% y no hubo respuesta en un paciente.

En cuanto al vértigo solo el 10% no tuvo beneficio mientras que en los restantes fue excelente.

La anorexia desapareció en 4 casos; disminuyó en 34 (80%) y no mejoró en los restantes.

Los síntomas secundarios más significativos fueron boca seca junto con somnolencia en la mitad; cefalea en el 2%, boca seca en el 16% y somnolencia en el 7%. No observamos síntomas extrapiramidales.

ANALISIS.

Se hace un estudio de 42 pacientes en tratamiento para cáncer de diferente localización que presentaban efectos colaterales, como náusea, vómito, vértigo y anorexia.

Para analizar el significado estadístico de los resultados se utiliza la prueba de χ^2 .

$$\chi^2 = E \frac{(\text{Observado} - \text{Esperado})^2}{\text{Esperado}}$$

Cuando se encontró menos de 5 casos se aplicó la fórmula:

$$\chi^2 = E \frac{[(10 - \text{Esperado}) - 0.5]^2}{\text{Esperado}}$$

Al aplicar las fórmulas con un grado de libertad 2, se encontró:

Vómito: 36

Náusea 55

Anorexia 41.

Estos resultados demuestran que el azar no influyó en la respuesta.

DISCUSION.

La posibilidad de curación del cáncer es una realidad más frecuente cada día como consecuencia de un diagnóstico precoz y un tratamiento multidisciplinario adecuado por medio de la cirugía, radioterapia y la quimioterapia. Esta última modalidad es conocida desde hace más de dos décadas cuando se inició el tratamiento, con éxito, del coriocarcinoma. Actualmente se utilizan muchas drogas adyuvantes de reconocida actividad antineoplásica y se emplean en forma simple o combinada en dosis más agresivas que en no pocas ocasiones producen efectos colaterales indeseables, que limitan su uso y en consecuencia disminuyen su eficacia.

Las ventajas obtenidas con los tratamientos preventivos han mejorado las perspectivas; sin embargo, no se ha hecho suficiente énfasis en el control de la náusea y el vómito que suelen desencadenar la mayoría de los anticancerosos como por ejemplo: Cisplatino, la Ciclofosfamida, Methotrexate y 5Fluoracilo, entre otros. Además del malestar existen otras complicaciones serias como la anorexia, desequilibrio electrolítico, la desnutrición, etc, que limitan o imposibilitan al paciente a tal grado que se hace necesario excluirlos de programas terapéuticos encaminados a mejorar el pronóstico del cáncer.

También, debe considerarse la importancia de reconocer oportuna-

mente el sufrimiento mental y físico del paciente que afecta su trabajo y vida personal y determinan el rechazo a la terapia apropiada (2).

En la actualidad se reconocen solo tres tipos principales de drogas antieméticas: Antihistamínicos, Anticolinérgicos y Antagonistas de dopamina (3) y actúan, bien sobre el centro quimio-receptor o en el centro del vómito en la médula oblongada. En este último lugar se han demostrado receptores H₁ (4), muscarínicos, colinérgicos y de dopamina (5) que pueden ser bloqueados por diferentes mecanismos con una sola droga pero que en general parece ser insuficiente frente a sustancias emetizantes potentes como los quimioterápicos. Al respecto Morran y col. (6) sugieren el empleo simultáneo de varios antieméticos, con el propósito de obtener el máximo efecto, y demostraron que el tiopropazato y la proclorperazina inhibían satisfactoriamente los efectos del 5 F.U. Algunos estudios más recientes con fenotiazinas, demuestran un control aceptable frente al estímulo de la náusea y el vómito durante la radioterapia y el tratamiento con 5 F.U., pero es poca su actividad frente a drogas más potentes como la Dexo-rubicina, Da carbazina y el Cis-platino (7).

La metoclopramida ha sido estudiada ampliamente y su utilidad comprobada (2, 8, 9) sin embargo las altas dosis requeridas y la frecuencia de su aplicación pueden producir reacciones distónicas entre un 3% hasta un 27% y que obligan a un tratamiento adicional

con difenhidramina para prevenir las reacciones extrapiramidales (10, 11).

En nuestra casuística no fue necesario el empleo de esta medida pues el Alizapride parece no tener ningún efecto disquinético, únicamente observamos sequedad de boca, somnolencia por lo menos en la mitad de los casos pero no fueron tan significativos que demandaran la supresión de la droga. Los efectos sedativos en algunas circunstancias fueron aceptables y aún deseables. No hubo reacciones de hipersensibilidad ni disfunciones hormonales.

Los 42 pacientes tratados preventivamente, sin éxito con metoclopramida, tenían vómito y náusea severos en el 95% de los casos y otros síntomas desagradables como vértigo, anorexia y astenia. En ellos obtuvimos una respuesta muy favorable en el 76% y buenos resultados en el 21% lo que pone de presente la bondad de la droga, aparentemente superior con el uso de Tetrahydrocannabinol, Nasilone o Ploclorperazina. Sin embargo, es bien conocido por los trabajos de Frytok y col (12) la gran variedad de efectos colaterales producidos por el Tetrahydrocannabinol, frecuentemente intolerables como la hipotensión ortostática, la taquicardia, visión borrosa y confusión mental. En cuanto al uso de Nasilone, Nagy y col (13) demostraron en 47 pacientes una reducción del vómito en 81% lo que es comparable a lo demostrado en nuestro estudio. Sin embargo el mismo autor (13) lo mismo que Steele y col (14) encuentran que

los efectos colaterales como incoordinación, incapacidad para concentrarse, visión borrosa, hipotensión, tinnitus y ataxia limitan su uso. Por lo tanto en igualdad de circunstancias, el Alizapride por vía parenteral tiene ventajas sobre otros compuestos ya utilizados. Es necesario reconocer que hay varias causas del vómito y la náusea en los pacientes con cáncer, incluidas las respuestas condicionadas (vómito anticipado) y que no es posible muchas veces separarlas completamente. De todas maneras la terapia antiemética debe ser empleada racionalmente teniendo en consideración los efectos colaterales pues estos a su vez pueden determinarle al paciente motivos adicionales de malestar. Por ejemplo los neurolepticos fenotiazinicos producen sedación e hipotensión y algunas reacciones extrapiramidales que no se han podido reducir satisfactoriamente. (15).

Algunos antieméticos estructuralmente relacionados con las fenotiazinas, como el ácido aminobutírico, haloperidol, proclorperazina, droperidol y domperidone, han sido estudiados y se ha informado acerca de su utilidad. Este último compuesto se ha comparado con la metoclopramida (16) demostrando que ambas son igualmente útiles y Nogaredete y col (17) confirman la eficacia de Domperidone frente a quimioterapéuticos moderadamente emetizantes con la ventaja de tener pocos efectos colaterales cuando se usan las dosis recomendadas, pero su actividad frente a emetizantes potentes es limitada pues la aplicación de dosis mayores de Domperidone puede desencadenar efectos nocivos y aún la muerte como lo relata Joss y

col (18).

CONCLUSION.

Las ventajas terapéuticas del Alizapride han sido demostradas en nuestro estudio; principalmente es útil frente a emetizantes potentes en dosis mayores a las recomendadas sin que observáramos efectos secundarios intolerables.

Las dosis bajas de Alizapride proporcionan un control efectivo de la emesis producida por los estímulos moderados del 5 F.U, las radiaciones, el methotrexate y alcaloides de la vinca y en dosis altas es igualmente activo frente a drogas irritativas potentes como el Cis-platino, la Do^a-carbазина, la Ciclofosfamida, la Actinomicina D o las combinaciones de varios quimioterapéuticos. La combinación del Alizapride con otros antieméticos podría ser un abordaje racional para mejorar la eficacia frente a drogas excesivamente tóxicas, sin embargo esta hipótesis requiere futuras investigaciones. Los efectos colaterales del Alizapride, aún en dosis altas, no limitan su aplicación pero es necesario realizar estudios adicionales para establecer la dosificación, las vías de aplicación y los esquemas de administración que permitan ampliar el uso del Alizapride.

BIBLIOGRAFIA.

1. MORROW GR. Behavioral treatment of anticipatory nausea and vomiting. Proc Am. Soc. Clin. Oncol. 22:396,1981.
2. HARRIS, J. G. Nausea, vomiting and cancer treatment. CA. 28:194-201,1978.
3. SEIGEL, LJ Longo DC, The control of chemotherapy induced emesis Ann Int Med 95:352-359,1981.
4. PALACIOS JM, Wamsley JK, Kuhar M J The distribution of histamina H1 receptors in the rat brain. An autoradiographic study. Neuroscience 6:15-37,1981.
5. WAMSLEY JK, Lewis MS, Young WS et al. Autoradiographic localization of muscarini and cholinerpic receptors in brainstem. J. Neuroci Res. 1:176-191,1981.
6. MORRAN C, Smith DC Andersos DA et al. Incidence of nausea and vomiting with cyto toxic chemotherapy. A perspective randomized trial of antiemetics Br Med J. 1:1323-1324,1979.
7. LUCAS VS. Phenothiazines as antiemetics: Laszlo (ed) Antiemetics and cancer chemotherapy pp 93-107, Williams & Wilkins, 1982.

8. HOMESLEY HD, GOINEY JM, JOBSON V W, WELANDER CE, WELLS HB.
Double blind placebo controlled study of metoclopramide and
cisplatin induced emesis. N Eng J. Med. 307:250-251,1982.
9. FRUSTACI S, TUMOLO S, TIRELLI U. et al. High dose
metoclopramide in the prevention of cisplatin induced
vomiting: A cross-over randomized study Proc Am Soc. Clin.
Oncol. 2:87,1983.
10. GRALLA RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AT, Kelsen DP Braun
DW, Bordin LA, Braun TJ, Young CW. Antiemetic efficacy of
high dose metoclopramide Randomized trials with placebo and
prochlorperazine in patients with chemotherapy induced
nausea and vomiting. New Eng J. Med. 305:905-909,1981.
11. KRIS MG, Tyson LB Gralla RJ, Clark RA, Allen JC, Reilly Lk.
Extrapyramidal reactions with high dose metoclopramide.
N. Eng J Med.
12. FRYTAK S, Moertel C.G., O'Fallon JR, Rubin J, Creagan ET:
U'donnell MJ, Schutt AJ, Schwartz NW,. Delta 9
Tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients Ann Int. Med
91:825-830,1979.
13. NAGY CM, Furnas BE, Einhorn LH, Bond WH Nabilone antiemetic
cross-over study in cancer chemotherapy patients.
Proceedings of the American-Association for Cancer Research
19:30, 1978 Abstract.
14. STEELE N, Gralla RJ, Braun DW. Double blind comparison of the
emetics effects of nabilone and prochlorperazine on
chemotherapy induced emesis. Cancer treatment reports.
64:219-224,1980.

15. WAMPLER G, The Pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazine and related drugs for managing chemotherapy induced emesis. *Drugs* 25:35-51,1983.

16. D'SOUZA DP, Reyntjens A, Thornes RD. Domperidone in the preventive of nausea and vomiting induced by therapeutic agents: A three fold evaluation. *Current therapeutic Research* 27:384-399,1980.

17. NOGAREDETE J, Closon M th, Clarysse A, Longueville J Derovaux M, Terrant A, Drochmans A. Domperidone in the prophylactic treatment of chemotherapy induced emesis *Drug Research* 28:686-688,1978.

18. JOSS RA, Goldhirsch A, Brunner Kw, Galeazzi RL. Sudden death in cancer patient on high dose domperidone. *Lancet*. 1:1092,1982.

I/239/80

- ANTIEMETICOS
- NAUSEA
- VOMITO
- TERAPÉUTICA
- RADIOTERAPIA
- QUIMIOTERAPIA
- Valsuena R. José Vicente

Instituto Nacional de Cancerología



INC002547