

Antiemètics antagonistes dels receptors de la serotonina: granisetró, ondansetró, tropisetró

E. Hidalgo Albert, C. Barroso Pérez, FA. Moraga Llop*

Servei de Farmàcia, *Servei de Pediatria. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducció

Les náusees i els vòmits són uns dels efectes secundaris més desagradables i freqüents que pateixen els malalts sotmesos a quimioteràpia antineoplàstica.

El mecanisme de les náusees i vòmits induïts per quimioteràpia encara no és del tot ben establert. La hipòtesi actual és que l'emesi és causada per estimulació de certs receptors localitzats al sistema nerviós central o al tracte gastrointestinal. Al bulb raquidi es troben unes àrees que són d'especial interès; en concret, l'àrea coneguda com a centre emètic o del vòmit es troba a la formació reticular lateral. L'estimulació dels receptors d'aquesta àrea desencadena l'acte del vòmit. Una altra zona important és la zona quimiorceptora localitzada a l'àrea postrema; aquesta zona és sensible a estímuls químics que provenen tant de la sang com del líquid cèfalo-raquidi. L'estimulació en aquesta zona dels receptors de *dopamina* i *serotonina* per part dels agents quimioteràpics, els seus metabòlits, o els neurotransmissors desencadena el vòmit.

Aquestes observacions han portat a establir la hipòtesi que si es poguessin administrar fàrmacs contra els receptors de la zona quimiorceptora es podria bloquejar la gran majoria dels processos d'emesi. Els primers fàrmacs usats (fenotiazines, butirofenones, benzamides substituïdes) es van dirigir a bloquejar els receptors dopaminèrgics.

Més endavant es va saber que un d'aquests fàrmacs utilitzats, degut a la seva acció de bloqueig enfront del receptor dopaminèrgic (la metoclopramida) bloquejava també, tot i que en menor intensitat, els receptors de la serotonina (concretament els receptors 5-HT₃). Posteriorment es va confirmar la importància d'aquest receptor per al control de l'emesi¹.

Actualment s'han sintetitzat diversos antagonistes del receptor 5-HT₃, que s'uneixen a aquest receptor amb més afinitat i especificitat que la metoclopramida. D'aquests, el granisetró, l'ondansetró, i el tropisetró són actualment disponibles al mercat espanyol.

Mecanisme d'acció

Com s'ha comentat a la introducció, són fàrmacs que actuen per inhibició competitiva i selectiva dels receptors serotoninèrgics 5-HT₃, a nivell del tracte digestiu superior i del centre del vòmit.

Indicacions aprovades

Profilaxi i tractament de les náusees i vòmits induïts per la ràdio i quimioteràpia.

L'ondansetró, a més, està indicat en la profilaxi i tractament postoperatori de les náusees i vòmits en cirurgia ginecològica.

TAULA I
CONSTANTS FARMACOCINÈTIQUES

	Granisetró		Ondansetró		Tropisetró			
	P.O.	I.V.	P.O.	I.V.	M.R.		M.L.	
					I.V.	P.O.	I.V.	P.O.
t _{max} h		-	1-1.5	-	-	2	-	3.6
C _{max} (µg/l)		34	31-39	96-126	84	21.7	82	29.9
AUC (µg. h/l)		106-123	133	229-317	239	230	1192	1576
t _{1/2} beta (h)	3-7		3-5		7.3	8.6	30.3	41.9
CL _R (ml/min)	60-70		10-17		0.96		0.20	
V _d (l)	176		163		554		463	
Biodisponibilitat	41-66%		60%		Dosi dependent: 60% (dosis 5 mg) 100% (dosis 45 mg)			
Unió a proteïnes plasmàtiques	65%		70-76%		71%			

M.R.: metabolitzadors ràpids; M.L.: metabolitzadors lents

Farmacocinètica

La farmaconcinètica d'aquest fàrmac queda reflectida a la Taula I^{2,3}.

Granisetró. Es metabolitza a nivell hepàtic. S'ha observat que el temps de vida mitjana és més prolongat en malalts amb càncer (adults) que en voluntaris sans.

Ondansetró. Té un important efecte de primer pas hepàtic.

Tropisetró. Té un important efecte de primer pas hepàtic, amb diferències entre metabolitzadors ràpids i lents. El 80% de la dosi s'elimina metabolitzada per via renal.

Efectes secundaris

En general són ben tolerats, pràcticament exempts d'efectes indesitjables extrapiramidals. Els efectes secundaris que s'han descrit amb major freqüència inclouen mal de cap i alteracions gastrointestinals (diàrrhea, restrenyiment).

No es disposa d'estudis que indiquin diferències d'efectes secundaris entre els tres fàrmacs.

Utilització en embaràs i en lactància

Cap d'aquests fàrmacs no es recomana quan s'està embarassada o en període de lactància, per manca d'estudis.

Experiència en Pediatria

L'experiència en pediatria no és molt extensa i els escassos estudis disponibles no són comparatius⁴⁻⁶. Els tres fàrmacs són aprovats en malalts pediàtrics, tot i que això no queda reflectit als vademècums de medicaments d'aquest any.

Les dosis pediàtriques per a aquests fàrmacs són les següents⁷⁻⁸:

Granisetró

El següent règim de dosificació és independent de si la pauta de tractament amb citostàtics dura un o més dies: en nens tan sols està aprovada l'administració parenteral.

La dosi és de 40 µg/kg per via endovenosa, en una sola administració, el primer dia de la quimioteràpia. A criteri mèdic, segons el potencial emetògen de la medicació citostàtica o les característiques del malalt, es pot augmentar la dosi fins a 120 µg/dia, repartint en aquest cas la dosi en tres administracions (cada 8 hores).

Ondansetró

Pauta de quimioteràpia d'un dia de durada:

– Dia 1: 5 mg/m² via endovenosa en una sola dosi, seguida de 4 mg per via oral a les 12 hores de l'administració endovenosa. Aquesta segona dosi és estàndar i no s'estableix segons el pes del malalt ni la superfície corporal del nen.

– Dies 2 a 5 després de la quimioteràpia: 4 mg/12 hores per via oral, independentment del pes o superfície corporal del nen.

Pauta de quimioteràpia de més d'un dia de durada:

S'administrarà la dosi esmentada per via parenteral durant tots els dies de tractament quimioteràpic i posteriorment s'administrarà també la dosi oral durant 5 dies més.

Tropisetró

El següent règim de dosificació és independent de si la pauta de tractament amb citostàtic dura un, o més dies:

TAULA II
PRESENTACIONS COMERCIALS I LABORATORIS FABRICANTS

Granisetró	Kytril® (SKB)	comprimits 1 mg injectable 3 mg
Ondansetró	Fixca® (Lesvi) Helmine® (Inibsa) Yatrox® (Vita) Zofran® (Glaxo)	comprimits 4 i 8 mg injectable 4 i 8 mg
Tropisetró	Navoban® (Sandoz)	càpsules 5 mg injectable 5 mg

1. Nens < 25 kg de pes:

– Dia 1: 0,2 mg/kg via endovenosa (dosi única).

– Dia 2 a 6 després de la quimioteràpia: 0,2 mg/kg via oral en una sola administració diària (utilitzant la presentació parenteral, que es pot barrejar amb suc de taronja o begudes de cola).

2. Nens > 25 kg de pes (la dosificació és la mateixa que en els adults):

– Dia 1: 5 mg via endovenosa (dosi única).

– Dies 2 a 6 després de la quimioteràpia: 5 mg/dia via oral en una sola administració diària.

En adults, el perfil d'eficàcia és similar per als tres fàrmacs si s'usen en les dosificacions adients⁹⁻¹².

Presentacions comercials

Queden reflectides a la Taula II.

Condicions de dispensació

La forma farmacèutica que s'administra per via oral és catalogada de diagnòstic hospitalari, mentre que la injectable és una especialitat d'ús hospitalari.

Bibliografia

- Gralla RJ. Current issues in the management of nausea and vomiting. *Annals of Oncology*; 1993; 4 (Suppl. 3): S3-S7.
- Rhoda Lee C, Plosker GL, McTavish D. Tropisetron. A Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential as an antiemetic. *Drugs*; 1993; 46: 925-43.

3. Seynaeve C, Verweij J, de Mulder PHM. HT-3 receptor antagonist, a new approach in emesis: a review of ondansetron, granisetron, and tropisetron. *Anti-Cancer Drugs*; 1991; 2: 343-55.
4. Miyajima Y, Numata S, Katayama I, Horibe K. Prevention of chemotherapy-induced emesis with granisetron in children with malignant diseases. *The American Journal of Pediatric Hematology / Oncology*; 1994; 16: 235-41.
5. Lemerle J, Amaral D, Southall DP, Upward J, Murdoch RD. Efficacy of granisetron in the prevention of chemotherapy-induced emesis in paediatric patients. *European Journal of Cancer*; 1991; 27: 1081-3.
6. Palmer R. Efficacy of granisetron (Kytrel) in two special patient populations: children and adults with impaired hepatic function. *Seminars in Oncology*; 1994; 21 (3), Suppl. 5: 22-5.
7. Anònim: Tropisetron (Navoban®). Informació tècnica. Lab. SKB
8. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 1995.
9. Gebbia V, Cannata G, Testa A, Curto G, Valenza R, Cipolla C, Latteri MA, Gebbia N. Ondansetron versus granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*; 1994; 74: 1945-52.
10. Noble A, Bremer K, Goedhals D, Cupissol D, Dilly SG on behalf of the Granisetron Study Group. *European Journal of Cancer*; 1994; 30A: 1083-8.
11. Ruff P, Paska W, Goedhals L, Pouillart P, Rivière A, Vorobiot D, et al on behalf of the Ondansetron and Granisetron Emesis Study Group. *Oncology*; 1994; 51: 113-8.
12. Jantunen IT, Muhonen TT, Kataja VV, Flander MK, Teerenhovi L. 5-HT₃ receptor antagonist in the prophylaxis of acute vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. A randomised study. *European Journal of Cancer* 1993; 29A: 1669-72.

Hidalgo E, Barroso C, Moraga FA. Antiemètics antagonistes dels receptors de la serotonina: granisetró, ondansetró, tropisetró. *But Soc Cat Pediatr* 1995; 55: 275-277.

Correcció al darrer article de Novetats farmacoterapèutiques

But Soc Cat Pediatr 1995; 55: 222-6.

TAULA II

Allà on diu: EPO **No** glicosilada

ha de dir: EPO Glicosilada