Antagonistas 5 HT_3: Ondansetrón

López de Ocariz A., Alvarez Medina P., Honorato J.

Servicio de Farmacología Clínica , Clínica Universitaria, Facultad de Medicina Universidad de Navarra

Introducción

Los vómitos y las náuseas son signos frecuentes de la práctica clínica. Su etiología puede ser muy diversa y por lo tanto forman parte de multitud de procesos patológicos. Aunque con frecuencia son autolimitados pueden ocasionar problemas importantes: desde malestar general hasta consecuencias más graves como desnutrición, deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas, rotura esofágica, etc, que requieren hospitalización. Todos estos trastornos pueden dar lugar a complicaciones considerables, sobre todo en pacientes que padecen enfermedades debilitantes previas como es el caso de los enfermos oncológicos, en los que además de ser un efecto indeseable frecuente, puede suponer la interrupción o rechazo del tratamiento antineoplásico.

Estas circunstancias explican el amplio uso de numerosos fármacos con propiedades antieméticas entre los que se incluyen: antagonistas dopaminérgicos (fenotiazinas y no fenotiazinas), corticoides, cannabinoides, anticolinérgicos, antihistamínicos, benzodiazepinas, y como novedad terapéutica los antagonistas serotoninérgicos. La elección del fármaco para cada paciente concreto depende de la condición a tratar y su mecanismo subyacente y, en caso de que éste no sea conocido (mareo de locomoción), de los datos obtenidos en ensayos clínicos.

En el caso concreto de los vómitos y náuseas inducidos por quimioterapia antineoplásica y radioterapia, hasta hace poco el fármaco utilizado más frecuentemente era la Metoclopramida (antagonista dopaminérgico) a altas dosis, pero su falta de eficacia en una proporción considerable de pacientes (40-60%), acentuada a raíz de la introducción terapéutica de citostáticos muy potentes pero también muy emetógenos (Cisplatino), así como la elevada incidencia de reacciones adversas medicamentosas a la que da lugar (principalmente síntomas extrapiramidales y sedación) han puesto de manifiesto la necesidad de utilizar fármacos antieméticos más eficaces y seguros.

Tras la comprobación de que dosis altas de Metoclopramida producían bloqueo de los receptores $5HT_3$, se han desarrollado varios antagonistas serotoninérgicos para su uso como antieméticos. El primero disponible en el mercado ha sido el Ondansetrón y posteriormente el Granisetrón

Propiedades Farmacodinámicas

El Ondansetrón es un derivado carbazólico con una estructura de tipo indólico, semejante a la serotonina lo que le permite actuar como un antagonista selectivo, competitivo y reversible de los receptores $5HT_3$. Tiene poca afinidad por receptores dopaminérgicos centrales, y en general, su interacción con otros receptores es muy débil.

1. Actividad de los receptores $5HT_3$ y selectividad de acción

Los receptores $5HT_3$ se localizan fundamentalmente en el sistema nervioso central, concretamente a nivel del núcleo del tracto solitario (estructura ventral al área postrema, con la densidad más alta de

estos receptores, que recibe impulsos a través del nervio vago desde el intestino), área postrema e hipocampo y también en nervios autonómicos (nervio vago y sistema nervioso entérico).

La selectividad «in vivo» del Ondansetrón para estas estructuras es 69-126 veces mayor que la de la Metoclopramida. Un método clásico para comprobar «in vivo» la capacidad de antagonizar la acción despolarizante de la serotonina y sus agonistas, es la inhibición del reflejo de Bezold-Jarisch (la inyección intravenosa de 2-metil-5HT provoca bradicardia e hipotensión a través de la estimulación de receptores $5HT_3$ en los nervios cardiacos vagales aferentes).

La activación de estos receptores provoca una despolarización rápida de la membrana, aparentemente ligada al flujo de cationes a través de los canales iónicos.

2. Efecto Antiemético

El fenómeno del vómito es el producto de una función coordinada por el centro del vómito que recibe impulsos somáticos, viscerales, corticales y límbicos. Este centro es una estructura localizada en la formación reticular lateral de la médula que puede ser activada por neuronas aferentes viscerales del nervio vago o por estímulos centrales desde el área postrema; esta última es una zona quimiorreceptora rica en receptores de dopaminérgicos (a través de los cuales se explicó en un principio la acción de la Metoclopramida) y serotoninérgicos, accesible a la circulación sanguínea y al líquido cefalorraquídeo.

Tras el daño celular secundario a la quimioterapia y radioterapia se produce una liberación de mediadores químicos, incluida serotonina de las células enterocromafines que, según se ha propuesto, originaría la despolarización de nervios vagales aferentes en el intestino o los sensibilizaría a otros estímulos mecánicos; la excitación vagal a nivel de estos receptores provocaría los vómitos y las náuseas (1). Sin embargo y dentro de un mecanismo de acción todavía no totalmente aclarado, también se ha cuestionado la implicación de los receptores $5HT_3$ centrales, especialmente desde que se demostró su presencia a altas concentraciones en diversas estructuras cerebrales (2) y especialmente en el área postrema. Experiencias recientes sobre la inyección en el cuarto ventrículo de antagonistas $5HT_3$ apoyan este teoría (3). Los dos mecanismos expuestos, tanto a nivel periférico como central, en ningún modo son contrapuestos pues hay que recordar que el área postrema está fuera de la barrera hematoencefálica y por lo tanto, en teoría sería una zona accesible a la serotonina circulante, por ejemplo, la liberada desde las células enterocromafines.

En un principio y ante el uso terapéutico como estimulante de la motilidad intestinal de algunos antieméticos como la Metoclopramida, se sugirió que su acción como antiemético, o al menos parte de ella, era precisamente consecuencia del aumento de la motilidad intestinal y la subsiguiente disminución de la actividad aferente en el nervio vago. Sin embargo, los efectos del Ondansetrón en este aspecto son imprecisos; mientras algunos autores niegan cualquier tipo de acción sobre el tránsito intestinal, recientemente se han publicado trabajos (4) en los que se demuestra que el Ondansetrón produce un enlentecimiento del ritmo en el colon sin afectar a la motilidad del intestino delgado, lo que explicaría uno de los efectos secundarios más frecuentes de este fármaco, el estreñimiento. Sin embargo, y en conjunto, estos efectos se consideran independientes de la acción antiemética producida por el Ondansetrón.

En la práctica clínica todos estos datos se traducen en que el Ondansetrón da lugar a una disminución de la frecuencia de los vómitos; a dosis bajas solamente se consigue un aumento del tiempo de latencia entre la administración de la quimioterapia o radioterapia y los vómitos, pero con dosis mayores se puede observar una desaparición total de los mismos.

El efecto antiemético de Ondansetrón se puede considerar selectivo, y así lo demuestra su falta de eficacia en los vómitos de locomoción (5). Este hecho confirma los distintos mecanismos patogénicos implicados en un fenómeno tan inespecífico como el vómito y ratifica la necesidad de la selección del fármaco antiemético según cada etiología.

3. Otros efectos

Dada la distribución de los receptores $5HT_3$ en el organismo, se han estudiado las aplicaciones potenciales de sus antagonistas en el tratamiento de otras manifestaciones patológicas distintas a los vómitos como: dolor, migraña, ansiedad, psicosis y trastornos de la memoria, aunque sus mecanismos específicos todavía no sean conocidos con exactitud.

El efecto analgésico del Ondansetrón por vía i.v., sólo se ha observado en el dolor de origen visceral o inducido químicamente, siendo ineficaz en el dolor originado tras estímulos mecánicos; la administración intraventricular del fármaco carece de efecto analgésico en ambos casos (6), lo que sugiere la

mediación de los receptores $5HT_3$ periféricos en los mecanismos nociceptivos de origen químico.

La inhibición de la hiperactividad en animales tras la inyección de anfetamina, ejercida por el Ondansetrón es similar a la del Sulpiride y Flufenazina, lo que llevó a pensar en la posibilidad de que el Ondansetrón tuviera una buena actividad como antipsicótico (7). Los datos preliminares de que se dispone actualmente indican que se debería considerar su actividad antipsicótica, sobre todo por su falta de inducción de efectos secundarios comunes a otros neurolépticos; la sedación producida por este compuesto es menor y además carece del fenómeno de rebote tras la interrupción brusca de su administración, fenómeno tan típico de los fármacos utilizados hasta ahora en este tipo de tratamientos.

También se ha pensado en su utilización como agente ansiolítico. En los estudios llevados a cabo en modelos experimentales se ha comprobado un perfil ansiolítico, cuya actividad no está mediada por receptores benzodiazepínicos, y que a diferencia de estos compuestos está desprovisto de propiedades anticonvulsivantes, de relajación muscular, fenómenos de tolerancia tras tratamientos prolongados y alteraciones de la conducta después de su interrupción.

En cualquier caso es necesario llevar a cabo ensayos clínicos en humanos que ratifiquen estos resultados.

Ya se han realizado estudios (8) para evaluar la eficacia del Ondansetrón administrado por vía oral (1 mg 2 veces al día) en pacientes con alteraciones de la memoria asociadas a la edad (uso terapéutico que ya está admitido en algunos países). Este efecto está basado en la teoría que afirma que la disminución de la neurotransmisión colinérgica del sistema nervioso central es un factor determinante para el deterioro cognitivo causado por la edad (9). Dicha teoría está apoyada por el hecho de que las manipulaciones en el sistema nervioso colinérgico a nivel central en animales y en humanos producen alteraciones de la capacidad cognitiva. Según esta hipótesis los fármacos que actúan sobre el sistema colinérgico central mejorarían esta función. En la actualidad y ante la carencia de compuestos que ejerzan una acción directa, se ha estudiado el papel que desempeñan otros neurotransmisores en la regulación de la liberación de la acetilcolina; entre ellos la serotonina funcionaría como un inhibidor, mediado por los receptores $5HT_3$ (10). La distribución de estos receptores es especialmente interesante en este contexto, ya que están situados en zonas del cerebro que intervienen en el aprendizaje y la memoria, como el hipocampo y también la corteza de la región temporal; en este sentido Ondansetrón podría mejorar ambas funciones.

Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad del Ondansetrón administrado por vía oral es del 60% debido al considerable efecto de primer paso que sufre el fármaco. Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx.) se alcanzan a las 1-1.5 horas; esto es un punto importante a considerar ya que si el paciente presenta vómitos antes de transcurrido este tiempo tras la administración oral habría que repetirla. La Cmáx. alcanzada tras la administración de una dosis vía oral de 8 mg es 33 ng/ml; en caso de dosis múltiples la concentración en el equilibrio estacionario es de 40 ng/ml; con la inyección intravenosa continua de 1 mg/h durante 24 horas, se consiguieron concentraciones de 20-30 ng/ml (5).

La concentración plasmática óptima aún no se conoce; no obstante algunos autores han sugerido que niveles séricos superiores a 30 ng/ml proporcionarían un mejor control antiemético. En cualquier caso, lo que sí se ha confirmado es cierta relación con su eficacia, de tal forma que aunque la actividad antiemética se aprecie incluso a dosis bajas, el control completo de las náuseas y vómitos se consigue con dosis mayores (11). Sin embargo, en la mayoría de los estudios llevado a cabo, la existencia de una relación más exacta entre concentración plasmática y respuesta no ha sido confirmada (12), al igual que ha ocurrido en experiencias similares anteriores realizadas con otros antieméticos. En general la mayoría de estos fármacos tienen otras propiedades farmacológicas, consecuencia de su interacción con otros receptores, mayor o menor según los casos, las cuales pueden ser relevantes en cuanto a la eficacia clínica; esto provoca una relación dosis-respuesta, por lo general, confusa.

La fijación a proteínas plasmáticas del Ondansetrón es de 70-76%. El volumen de distribución (VD) es grande (160 litros) y la vida media de eliminación es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos (13). El 95% del fármaco es metabolizado en el hígado mediante hidroxilación

Tabla 1

EFICACIA CLINICA DEL ONDANSETRON, A DISTINTAS DOSIS, Y COMPARADA RESPECTO A LA METOCLOPRAMIDA

REFERENCIA	Nº DE PAC. EVALUABLES	TRATAMIENTO ANTINEOPLASICO	DISEÑO ESTUDIO	REGIMEN ANTIEMETICO	EFICACIA (% ptes.)
ROILA (20)	89	cisP: 70 mg / m2	r, db, co	OND: 0.15 mg /Kg /2 h x 3 OND + Dexametasona: 20 mg	64% 91%
BONATERRE (19)	OND: 35 MET: 33	CYC + FLU + DO/EPI	mc, r, db, co	OND: Dosis carga: 4 mg iv + 4 mg vo Dosis mantenimiento: 8 mg / 8 h vo MET: Dosis carga: 60 mg iv + 20 mg vo Dosis mantenimiemto: 20 mg/ 8 h vo	65-86% 41-49%
KAASA (18)	OND: 40 MET: 42	CYC > 500 mg/m^2 + DOX o EPI > 40 mg/m^2	mc, r, db, pa	OND: Dosis carga: 8mg iv Dosis mantenimiento: 8mg / 8 h vo MET: Dosis carga: 60 mg iv Dosis mantenimiemto: 20 mg / 8 h vo	80-85% 57-62%
MARTY (17)	OND: 154 OND: 151	cisP 50-100 mg/m^2	r, db	OND: 32 mg iv OND: 8 mg iv +24 mg/24 h iv	58% 57%
PRIETSMAN (21)	OND: 38 MET: 44	Radioterapia abdominal (10 Gy)	r, db	OND: 8 mg/ 8 h vo MET: 10 mg/8 h vo	97% 45%
KHOJASTEH (22)	OND: 18 OND: 18	cisP > 120 mg/m^2	r,	OND: 0.01 mg/Kg x 6 iv OND: 0.18 mg/Kg x 6 iv	26% 65%

OND = Ondansetron; MET = Metoclopramida; r = randomizado; db = doble ciego; co = cruzado; pa = paralelo; mc = multicéntrico

seguida de conjugación con sulfatos o glucuronatos; se desconoce la actividad de los metabolitos que se producen. El aclaramiento, por lo tanto fundamentalmente extrarrenal, tras una infusión de 8 mg de Ondansetrón es de 42 litros/hora (13). Estos parámetros de eliminación son similares para dosis única o múltiple (14). No obstante en algunos estudios se ha evidenciado una vida media de eliminación más larga (4.5-9 horas) en pacientes oncológicos (15) y sobre todo, en individuos mayores de 65 años como consecuencia de una reducción en el aclaramiento (16). Teóricamente no es necesario disminuir la dosis empleada, pero sí una estrecha vigilancia de este tipo de pacientes, así como de los que padezcan alteraciones hepáticas importantes que puedan comprometer la metabolización correcta del fármaco.

Eficacia y uso terapéutico (Tabla 1)

Aunque potencialmente las indicaciones terapéuticas del Ondansetrón pueden ser muy variadas (antiemético, ansiolítico, antipsicótico, analgésico y se está utilizando también para alteraciones de la memoria asociadas a la edad), la mayoría de las investigaciones, desde 1987 en que aparece el primer informe clínico hasta ahora, se han centrado en su actividad frente a los vómitos y náuseas inducidos por la quimioterapia y la radioterapia.

El potencial emetógeno de los citostáticos es variable, siendo mayor en el caso del Cisplatino y otros antineoplásicos, como Dacarbazina y Citarabina (producen vómitos en más del 90% de los pacientes tratados). Los vómitos comienzan normalmente a las 4 horas después de la administración de los citostáticos y alcanzan su máxima intensidad entre las 4 y 24 horas (fase aguda); en algunas ocasiones se pueden presentar a los 4-5 días (fase tardía); incluso hay una tercera fase (fase anticipatoria) de origen psicológico y que consiste en la aparición de vómitos antes de comenzar el tratamiento, típica de pacientes que se han sometido a este tipo de terapia previamente.

Además de comprobarse su superioridad frente al placebo, Ondansetrón, se ha mostrado eficaz en el control de la fase aguda de los vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia resistentes a otros antieméticos, principalmente a altas dosis de Metoclopramida, hasta ahora, fármaco de elección (60 mg i.v. como dosis de carga, seguido de 20 mg/8 h v.o. ó 0.5 mg/kg/h i.v. cada 8 horas durante

las 24 horas de tratamiento de mantenimiento): El Ondansetrón, empleado a dosis que variaban entre 4-8 mg i.v de carga más 8 mg/8 h v.o. ó 1 mg/kg/h i.v. de mantenimiento en 24 horas, consiguió un control completo de las náuseas en un 58-65% de los pacientes versus un 42-67% de los tratados con Metoclopramida, y de los vómitos en un 64-86% frente a un 41-62% respectivamente (17, 18 y 19). Este margen de variación está justificado por los distintos fármacos antineoplásicos que se emplearon y las diferentes características de los pacientes incluidos en cada estudio (en los resultados expuestos en la tabla I, además se añade la valoración de la eficacia clínica respecto al control de vómitos y náuseas).

Además de su menor eficacia, la Metoclopramida a altas dosis se asocia a crisis de hipertensión, sedación, depresión y síntomas extrapiramidales, como espasmos faciales, lo que constituye un factor limitante de importancia desde el punto de vista práctico que inclina la balanza hacia el lado favorable al Ondansetrón.

Sin embargo, los resultados de ambos antieméticos en la fase tardía de los vómitos (después de las 24 horas) no son unánimes, sobre todo en aquellos casos en que la administración de Ondansetrón se realiza sólo las 24 primeras horas; el porcentaje de pacientes sin vómitos desciende del 80% a un 30-60% a los 4-5 días. Algunos autores (18 y 19) afirman que si se continúa el tratamiento de mantenimiento con el Ondansetrón la eficacia sigue siendo superior durante los 2-3 días siguientes.

También se ha comprobado que el índice de respuesta de este antagonista $5HT_3$ aumenta al asociarse con Dexametasona (20), utilizada a dosis de 20 mg i.v., hasta un 89-91%, incluso en aquellos pacientes en los que el Ondansetrón solo no era eficaz. Del mismo modo cuando la respuesta antiemética es satisfactoria, la asociación de ambos tratamientos permite la utilización de dosis menores de Ondansetrón. Los efectos secundarios de esta terapia combinada son similares a la monoterapia.

Los datos sobre el control de la emesis inducida por radioterapia son superponibles a los anteriores. Aunque la intensidad de las náuseas y vómitos es menor a la producida por los antineoplásicos como el Cisplatino, sigue siendo un fenómeno frecuente sobre todo después de la radioterapia de abdomen superior (21).

Por lo tanto, y en resumen, el Ondansetrón es más eficaz que la Metoclopramida a altas dosis, establecida como terapia antiemética estandard, en el control y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimio y radioterapia durante las primeras 24 horas; en los días posteriores la superioridad en la eficacia de ambos fármacos no está bien establecida.

El mayor control antiemético conseguido con Ondansetrón hace innecesario el uso concomitante, habitual con otros tratamientos antieméticos, de benzodiazepinas o antihistamínicos.

El principal inconveniente de la utilización de este fármaco lo constituye su elevado precio. Sin embargo, este hecho habría que valorarlo junto con otras cuestiones como: la ausencia de reacciones adversas importantes (especialmente en niños, cuya sensibilidad a los efectos extrapiramidales de la Metoclopramida es mayor), la posibilidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos, así como el ahorro en estancia hospitalaria que puede suponer el empleo de este fármaco.

Dosificación

El uso de dosis bajas de Ondansetrón está condicionado por la menor o ausencia total de eficacia (0.04 mg/kg/2 horas x 3 dosis), mientras que la administración de más de 0.48 mg/kg/4 horas x dosis está limitada por la aparición de efectos secundarios, especialmente cefalea (23).

La pauta posológica recomendada en la actualidad es:

1. Adultos:

a) quimioterapia muy emetógena (Cisplatino, Dacarbazina, Ciclofosfamida).

8 mg i.v. lenta o infusión de 15 minutos, media hora antes del tratamiento antineoplásico, más 1 mg/h x 24 horas o dos dosis de 8 mg i.v. lenta o en infusión durante 15 minutos, separadas 4 horas. Después se continúa con 8 mg/8 h v.o. durante 5 días

b) quimioterapia menos emetógena (Metotrexate, Fluorouracilo,...) antes de la quimioterapia 8 mg. i.v. o v.o. y después, igual que en el caso anterior.

c) radioterapia: 8 mg/8 h v.o., comenzando 1-2 horas antes del tratamiento.

2. Niños:

Su uso está restringido a niños mayores de 4 años; las dosis administradas son 5 mg/m^2 i.v. antes de la quimioterapia y después 4 mg/8 h durante 5 días.

3. Ancianos:

En principio, no es necesario ajustar la dosis.

En un estudio reciente (17), se ha comprobado que la eficacia de una dosis intravenosa única de 32 mg es comparable a la pauta clásica de 8 mg i.v., seguido de una infusión de 1 mg/h durante las 24 horas siguientes, lo que podría suponer, si así se confirma, una mayor comodidad en el manejo de este fármaco.

Tolerancia

En el aspecto de la tolerancia, el Ondansetrón aporta ventajas sustanciales. Las reacciones adversas observadas (10-50%) son leves y normalmente transitorias. Esto contrasta con los efectos secundarios al uso de otros antieméticos clásicos como Metoclopramida a altas dosis, entre los que destacan: disquinesias (5%), sobre todo en pacientes jóvenes, que obligaban a la interrupción del tratamiento en 1-2% de los casos, y sedación.

El perfil farmacodinámico del Ondansetrón con su alta selectividad hacia un tipo concreto de receptores garantizaba, en teoría, una baja incidencia de efectos secundarios, como así se ha comprobado hasta ahora en la práctica clínica. Los más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (estreñimiento 10-15%, diarreas 5-10%) y la cefalea (15-20%); mientras que las primeras aumentan con las dosis repetidas, la segunda disminuye.

Aunque la distinción y separación de estas manifestaciones de los efectos secundarios de la quimioterapia puede ser difícil también se le han atribuido otras reacciones adversas: boca seca, ansiedad, sedación y visión borrosa.

En un estudio comparativo entre Ondansetrón y Metoclopramida (24) se detectaron diferencias significativas respecto a la sedación y síntomas gastrointestinales secundarios.

Sin embargo, el Ondansetrón carecía de efectos extrapiramidales, pero parecía producir más cefalea que la Metoclopramida, aunque ésta respondía a analgésicos débiles.

También se ha descrito con relativa frecuencia (8-20%) una ligera elevación de los enzimas hepáticos sin secuelas posteriores, incluso con normalización durante el transcurso del tratamiento; aunque no hay datos que lo confirmen, en alguna ocasión, esta alteración se ha relacionado con el uso de Cisplatino. También se ha asociado con la utilización de Metoclopramida.

Otros antagonistas $5HT_3$

Posteriormente y tras el descubrimiento del Ondansetrón se han desarrollado otros antagonistas $5HT_3$ que en estudios preliminares han demostrado su eficacia en el control de los vómitos inducidos por quimio y radioterapia. Sin embargo todavía falta, además de estudios individuales, una valoración comparativa de su eficacia clínica.

Entre estos fármacos se incluyen (25):

1. Granisetrón.

Aunque su actividad antiemética en las 6 primeras horas es superior a la de la Metoclopramida, el control de la fase tardía de los vómitos sigue siendo más impreciso.

La principal ventaja frente al Ondansetrón es su vida media más prolongada, 9-12 horas, que permite reducir el número de administraciones.

Tampoco hay evidencia de correlación entre las concentraciones plasmáticas y el efecto terapéutico. Las dosis utilizadas oscilan entre 40-60 ug/kg i.v., 5 minutos antes del tratamiento antineoplásico y hasta un máximo de dos dosis de 40 ug/kg en las siguientes 24 horas (26).

Hasta el momento no se dispone de datos sobre la vía oral.

Los efectos secundarios son muy similares a los del Ondansetrón.

2.Tropisetrón.

Este fármaco, con un efecto antiemético prolongado que hace suficiente una única administración diaria, y una mayor disponibilidad vía oral (60-100%), es por lo demás muy semejante a los anteriores.

Se puede producir hipotensión tras su administración.

3. Zacopride.

Aunque es un antagonista $5HT_3$ utilizado en ocasiones para el reconocimiento de la distribución de estos receptores serotoninérgicos, este efecto y, por lo tanto, su actividad antiemética queda solapado por su actividad gastroprokinética, pudiendo ser incluso él mismo causante de los vómitos.

4. Batanopride.

El alargamiento del espacio QT y el descenso de la tensión arterial observados tras su administración, ha motivado la interrupción de los estudios sobre este fármaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Hawthorn J., Ostler K.J; Andrews P.L.R. The role of the abdominal visceral innervation and 5-HT-M receptors in vomiting induced by the citotoxic drugs cyclophosphamide and cisplatin in the ferret. Quart J Physiol 1988; 73:7.

2. Waeber C., Dixon K., Hoger D., Palacios J.M. 5., Hidroxytryptamine$_3$ receptors in the human brain: autoradiographic visualization using 3,H) ICS 205-930. Neuroscience 1989; 31: 393-400.

3. Higgins G.A., Kilpatrick G.J. Bunce K.T. et al. 5-HT$_3$ receptor antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. Br J Pharmacol 1989; 97: 247-255.

4. Talley N.J., Phillips S.F., Haddad A et al. GR38032F (ondansetron), a selective 5HT$_3$ receptor antagonist, slows colonic transit in healthy man. Dig Dis Scien 1990; 35 (4): 477-480.

5. Milne R.J., Heel R.C. Ondansetron: therapeutic use as an antiemetic. Drugs 1991; 41 (4): 574-595.

6. Giordano J., Dyche J. Differential analgesic actions of serotonin 5-HT$_3$ receptor antagonists in the mouse. Neuropharmacol 1989; 28 (4): 423-7.

7. Costall B. et al. Effect of the 5-HT(3) receptor antagonist, GR38032F, on responses to injection of a neurokinin agonist into the ventral tegmental area of the rat brain. Eur J Pharmacol 1987; 138 (2): 303-5.

8. Barnes J.M., Costall B., Coughlan J. et al. The effects of ondansetron, a 5-HT-3 receptor antagonist, on cognition in rodents and primates. Pharmacol Biochem Behaviour 1990; 35: 955-962.

9. Bartus R.T., Dean R.L., Beir B. et al. The cholinergic hypotesis of geriatric memory. Science 1982; 1217: 408-412.

10. Barnes J.M., Barnes N.M., Costall B. et al. 5-HT$_3$ receptors mediate inhibition of acetycoline release in cortical tissue. Nature 1989; 338: 762-763.

11. Grunberg S.M., Groshen S. et al. Correlation of anti-emetic efficacy and plasma levels of ondansetron. Eur J Cancer 1990, 26 (8): 879-92.

12. Lazarus H.M., Bryson J.C., Lemon E. et al. Antiemetic efficacy and pharmacokinetic analyses of the serotonin antagonist ondansetron (GR38032F) during multiple-day chemotherapy with cisplatin prior to autologous bone marrow transplantation. J Cancer Inst 1990; 82: 1776-78.

13. Colthup P.V., Palmer J. L. The determination in plasma and pharmacokinetics of ondansetron. Eur J Cancer and Clin Oncol 1989; 25 (suppl. 1): 71-74.

14. Campbell M., Bateman N. Pharmacokinetic optimisation of antiemetic therapy. Clin. Pharmacokinet. 1992; 23 (2): 147-160.

15. Bowman A., Allan S.G., Leonard R.C.F. et al. The pharmacokinetics and antiemetic efficacy of the 5-HT$_3$ antagonist GR38032F (GR) at different doses and schedules in cisplatinum induced emesis. Abstract 249. Cancer Chemother Pharmacol 1988; 23 (suppl.).

16. Colthup P. V., Felgate C.C. et al. Determination of ondansetron in plasma and its pharmacokinetics in the young and elderly. J Pharmac Scien 1991; 80 (9): 868-870.

17. Marty M., D'Allens H. for the French Ondansetron Study Group. A single daily dose (SD) of ondansetron (OND) is as effective as a continuons infusion (CI) in the prevention of cisplatin (DDP) induced nausea and vomiting. Abstract W9:14. XVth ESMO Congress, Copenhagen, 1990.

18. Kaasa S., Kvaloy., Dicato M.A. et al. A comparision of ondansetron with metoclopramide in the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double blind study. Eur J Cancer 1990; 26: 311-14.

19. Bonaterre J., Chevallier B., Metz R. et al. A randomized double-blind comparision of ondansetron and metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, flouracil, and doxorubicin or epirubicin chemotherapy. J Clin Oncol 1990; 8: 1063-1069.

20. Roila F., Tonato M., Coghetti F. et al. Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. J Clin Oncol 1991; 9: 675-78.

21. Priestman T.J., Roberts J.T. et al. Results of a randomized, double-blind comparative study of ondansetron and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following high-dose upper abdominal irradation. Clin Oncol 1990; 2: 71-75.

22. Khojasteh A., Sartiano G., Tapazoglon E. et al. Ondansetron for the prevention of emesis induced by high-dose cisplatin. A multicenter dose-response study. Cancer 1990; 66 (6): 1101-5.

23. Grunberg S.M., Stevenson L.L., Russell C.A. et al. Dose ranging phase I study of the serotonin antagonist GR38032F for prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. J Clin Oncol 1989; 7: 1137-1141.

24. Smith R.N. Safety of ondansetron. Eur J Cancer and Clin Oncol 1989; 25 (suppl. 1): 47-50.

25. Aapro M.S. 5-HT$_3$ Receptor Antagonists. An overview of their present status and future potential in cancer therapy-induced emesis. Drugs 1991; 42 (4): 551-568.

26. Phosker G.L., Goa K.L. Granisetron. A review of its pharmacological properties and therapeutic use as an antiemetic. Drugs 1991; 42 (5): 805-824.