

A04. ANTIEMÉTICOS Y ANTINAUSEOSOS

El mecanismo del vómito es extremadamente complejo al ser una respuesta común a una gran variedad de estímulos y de circunstancias fisiopatológicas. El centro del vómito recibe impulsos procedentes de la "zona gatillo" quimiorreceptora, del aparato vestibular, del sistema límbico, de receptores intracraneales, del tracto gastrointestinal, testículos, etc. En el sistema intervienen receptores colinérgicos, de histamina, de dopamina y de serotonina, aunque el principal neurotransmisor excitatorio de las neuronas motoras del plexo mientérico es la acetilcolina, mientras que el principal neurotransmisor inhibitorio es el óxido nítrico; a su vez, existen diversas interneuronas que producen reflejos inhibitorios o excitatorios sobre las neuronas motoras mediante la acción de múltiples neurotransmisores, fundamentalmente dopamina y serotonina.

Según su origen, pueden distinguirse varios tipos de vómitos:

- **Vómitos de origen central.** Está asociado, entre otras, a las siguientes situaciones:
 - Procesos expansivos intracraneales. Provocan los denominados vómitos "en escopetazo" por su rapidez y violencia, y pueden estar ocasionados por traumatismos (con edema cerebral), tumores, hematomas cerebrales, encefalitis o hidrocefalia.
 - Shock por insuficiencia circulatoria cerebral aguda e incluso en la lipotimia.
 - Jaqueca. Suele ir acompañada de la liberación de sustancias que estimulan los centros del vómito.
 - Desequilibrios metabólicos. Se pueden incluir los vómitos del embarazo, la cetoacidosis diabética o la de la infancia, la enfermedad de Addison, hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo y la insuficiencia renal que, al incrementar la tasa de urea en sangre, provoca convulsiones y vómitos.
 - Administración de fármacos o radiaciones. Los tratamientos antineoplásicos con citostáticos generan numerosos e intensos vómitos, así como la radioterapia y las sustancias que se emplean por su capacidad emetizante.
 - Alteraciones psicológicas o emocionales. Predomina la regurgitación, siendo de escasa entidad e importancia. Son los típicos de la anorexia nerviosa o la bulimia.
 - Infecciones. Sean víricas o bacterianas, constituyen la causa más frecuente. La gastroenteritis de origen vírico se caracteriza por la aparición de diarrea, dolor de tipo cólico, cefalea y mialgias. En estos casos, el mecanismo no está bien establecido y podría deberse a un trastorno de la motilidad gástrica.
 - En las infecciones gastrointestinales de origen bacteriano como las salmonelosis, las náuseas y los vómitos se asocian a diarrea.
- **Vómitos de origen reflejo.** Los más frecuentes están producidos por cinetosis o mareo de viaje, si bien hemos de incluir las siguientes causas: vértigos de distintos tipos, glaucoma, infarto de miocardio, cólico nefrítico, apendicitis, pancreatitis y cuadros de abdomen agudo en general, así como las intervenciones quirúrgicas.
- **Vómitos de causa gástrica.** Pueden ser debidos a una excesiva ingestión de alimentos o a un trastorno del vaciado gástrico por disminución de la motilidad, o bien, a la irritación de la mucosa (tóxicos, alcohol). A veces, la estenosis pilórica por úlcera gastroduodenal puede generar vómitos, así como en las oclusiones intestinales. En este último caso, bien sea por un íleo oclusivo o paralítico, vólvulos o incluso por invaginación intestinal, se pueden eliminar heces por la boca ("cólico miserere").

Las **náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia** constituyen uno de los problemas más comúnmente asociados a este tipo de tratamiento y, en no pocos pacientes, un aspecto limitante de su utilidad, especialmente en tratamientos relacionados con fármacos altamente emetógenos, como es el caso de los derivados del platino. Con dosis superiores a 50 mg/m², el cisplatino es capaz de provocar vómitos en prácticamente todos los pacientes, si no se previene farmacológicamente.

Las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia reducen la calidad de vida de los pacientes, y es capaz de provocar cuadros graves de deshidratación, desnutrición, alteraciones metabólicas y neumonía por aspiración del contenido gástrico.

Básicamente, existen dos fases en la inducción del vómito asociado a la quimioterapia. Una fase temprana o aguda, que finaliza 24 horas después del inicio del tratamiento y que, en el caso particular del cisplatino, alcanza su máximo a las cuatro horas, desapareciendo este efecto virtualmente durante las siguientes 16-18 horas. La fase retardada o tardía de la emesis quimioterápica, que aparece a partir de las 24 horas del inicio del tratamiento quimioterápico y puede perdurar hasta una semana, es aún más resistente al tratamiento que la fase aguda. Tiene el inconveniente de complicar el tratamiento en los pacientes, ya que muchos de estos requieren permanecer hospitalizados durante algunos días tras la administración de la quimioterapia.

Mientras que la fase aguda o inicial es adecuadamente controlada con los tratamientos disponibles actualmente, la fase tardía de la emesis inducida por quimioterapia sigue constituyendo un reto importante desde el punto farmacológico y terapéutico, como lo demuestra el hecho de que más de un 50% de los pacientes experimenta vómitos durante esta fase, aunque haya sido tratado con terapia estándar (antagonistas 5-HT₃ y un corticosteroide potente, generalmente dexametasona). Sin duda, ello tiene un impacto psicológico y fisiológico sustancial sobre los pacientes y puede determinar, en ciertos casos, la sustitución de un protocolo antineoplásico por otro menos eficaz o experimentado.

No es extraño por consiguiente que un gran número de medicamentos, bloqueantes de receptores de diversos neurotransmisores, hayan mostrado acción antiemética más o menos marcada y se utilicen para tal indicación. La Tabla I detalla los principales antieméticos. La Tabla II recoge tratamientos recomendados en distintos tipos de vómitos.

TABLA I. PRINCIPALES ANTIEMÉTICOS

MEDICAMENTO MECANISMO DE ACCIÓN	COMENTARIOS
ANTICOLINÉRGICOS Escopolamina <i>Bloqueo anticolinérgico</i>	Los receptores colinérgicos (y los de histamina) parecen muy relacionados con la transmisión de impulsos del órgano del equilibrio y poco o nada con otros mecanismos excitatorios del vómito. La escopolamina se usa en mareo cinético. Su inconveniente son los efectos secundarios anticolinérgicos.
ANTIISTAMÍNICOS Dimenhidrinato Meclozina. Otros en el grupo R06A <i>Bloqueo mixto de receptores H₁ de histamina y M de acetilcolina.</i>	Muy usados en mareo cinético. Menos potentes que la escopolamina pero con menos efectos adversos (anticolinérgicos, somnolencia).
FENOTIAZINAS Clorpromazina y otros del grupo N05A Tietilperazina BUTIROFENONAS Haloperidol (grupo N05A) <i>Bloqueo de receptores dopaminérgicos</i>	Las fenotiazinas son antieméticos de uso general, eficaces en una gran variedad de estímulos de intensidad baja o moderada. No son eficaces en vómitos por eméticos potentes, como la quimioterapia con cisplatino. Parece existir una relación dosis/efecto pero los efectos secundarios limitan la dosis máxima. Estos efectos son reacciones dísticas (sobre todo en niños), sedación e hipotensión. Las butirofenonas son más potentes como antieméticos pero también producen más efectos adversos.
ORTOPRAMIDAS Metoclopramida y otras del grupo A03F Levosulpirida <i>Bloqueo de receptores serotoninérgicos y/o dopaminérgicos</i>	Actúan como agonistas de los receptores serotoninérgicos periféricos 5-HT ₄ (actividad procinética) y/o antagonistas de los dopaminérgicos D ₂ centrales (actividad antiemética). Los efectos antieméticos podrán potenciarse por el antagonismo de los receptores 5-HT ₃ de la zona gatillo, aunque esto sólo se da a altas dosis. Las ortopramidas comparten muchas de las propiedades e inconvenientes de las fenotiazinas (incluyendo las reacciones extrapiramidales) pero tienen un mecanismo de acción más complejo y son preferibles en ciertos casos. La metoclopramida en dosis altas (1-3 mg/kg) era el antiemético más potente disponible para vómitos por quimioterapia hasta que apareció ondansetrón. La levosulpirida solo tiene acción antidopaminérgica (D ₂)
ANTISEROTONÉRGICOS Granisetrón Ondansetrón Palonosetrón <i>Bloqueo de receptores serotoninérgicos 5-HT₃</i>	Forman el grupo de antieméticos más potente disponible para vómitos de quimioterapia, y posiblemente muy eficaces también en vómitos postoperatorios y por radioterapia. Con todo, la eficacia es mayor en vómitos inmediatos a la terapia que en los retardados. Efectos secundarios generalmente poco importantes, siendo relativamente comunes las cefaleas. Todos ellos tienen una eficacia similar, especialmente en quimioterapia moderada o levemente emetogénica, con una mínima incidencia de efectos adversos. La eficacia en el control de los vómitos y náuseas tardíos en la quimioterapia está menos estudiada; es más, no existe una buena base científica para emplear estos fármacos en este tipo de vómitos, puesto que no se ha observado liberación de serotonina en los mismos. De hecho, los pocos estudios clínicos disponibles muestran poco o ningún beneficio por el empleo de estos fármacos frente a placebo. El palonosetrón es el último fármaco incorporado al grupo. Presenta una semivida de eliminación notablemente superior al resto del grupo (40 h, frente a 3-4 para ondansetrón y granisetrón). Ha sido autorizado para la prevención de las náuseas y los vómitos agudos asociados con la quimioterapia oncológica altamente o moderadamente emetogénica. Es importante la distinción que se hace en la indicación autorizada, en el sentido de que solo se ha aceptado su uso para prevenir las náuseas y vómitos agudos (es decir, durante las primeras 24 horas) inducida por quimioterapia intensamente emetogénica (especialmente, los complejos de platino), mientras que se acepta también para la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderadamente emetogénica, tanto de la fase aguda como de la diferida.
CANNABINOIDES Tetrahidrocannabinol Nabilona <i>Desconocido, posiblemente relacionado con acción sobre receptores de opiáceos</i>	Son los constituyentes activos de la marihuana, o derivados de los mismos. Se han usado en vómitos de quimioterapia. Por lo general la potencia es inferior a los anteriormente citados, y la incidencia de efectos secundarios es elevada, especialmente en ancianos. No están comercializados en España. Hay diferencias de respuesta según el agente causal: los vómitos por carmustina responden bien, los del cisplatino o ciclofosfamida bastante peor. Se consideran medicamentos de segunda línea.
CORTICOSTEROIDES Dexametasona, y otros del grupo H02 <i>Desconocido</i>	Tienen una acción antiemética propia frente a vómitos de quimioterapia de intensidad moderada, pero lo más interesante es que la acción es aditiva con la de metoclopramida y ondansetrón (y otros antagonistas de serotonina). En uso intermitente no se manifiestan los efectos secundarios típicos de los corticoides y no parece tampoco que favorezca la evolución tumoral.

MEDICAMENTO MECANISMO DE ACCIÓN	COMENTARIOS
ANTAGONISTAS RECEPTORES DE NEUROKININAS Aprepitant Fosaprepitant <i>Bloqueo selectivo y de alta afinidad de los receptores NK₁ de la sustancia P (neurocinina 1) humana.</i>	El aprepitant es un bloqueante altamente selectivos de los receptores NK ₁ de las neurocininas. No está relacionado química ni farmacológicamente con otros fármacos, antieméticos o de otro tipo. Los receptores NK ₁ están ampliamente distribuidos por todo el organismo, estando implicados a numerosas actividades fisiológicas y patológicas. En relación con las áreas cerebrales implicadas en el control de la emesis, se ha observado la presencia de receptores NK ₁ en el núcleo basal del complejo dorsal vagal. El fármaco inhibe la emesis inducida por agentes quimioterápicos citotóxicos, como el cisplatino, a través de un efecto sobre el sistema nervioso central; en este sentido, el aprepitant es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, ocupando los receptores NK ₁ cerebrales. El aprepitant, asociado a una terapia estándar de corticosteroide y antagonista 5-HT ₃ , es capaz de incrementar la respuesta antiemética en pacientes sometidos a quimioterapia altamente emetógena, como es la basada en el empleo de derivados del platino (cisplatino, especialmente). El efecto antiemético del aprepitant se manifiesta tanto sobre la fase aguda como sobre la fase tardía de la emesis inducida por quimioterapia. El fosaprepitant es un profármaco del aprepitant, que tras su administración intravenosa se transforma rápidamente en el principio activo.
BENZODIAZEPINAS Diazepam Lorazepam y otros de grupo N05B <i>Desconocido</i>	Las benzodiazepinas son poco potentes como antieméticos en uso aislado, pero son útiles como coadyuvantes de otro tratamiento. El lorazepam en especial es bastante utilizado para prevenir el vómito anticipatorio que suele aparecer con la repetición de tratamientos de quimioterapia.

TABLA II. TRATAMIENTO SEGUN TIPO DE VÓMITO

NATURALEZA DEL VOMITO	MEDICACION APROPIADA	OBSERVACIONES
Mareo cinético	Escopolamina Cinarizina ANTIISTAMINICOS: Dimenhidrinato Meclozina, etc.	La escopolamina es más efectiva que los antihistaminicos, aunque la incidencia de efectos secundarios (de tipo anticolinérgico, sobre todo sequedad de boca) es algo superior. La meclozina tiene una duración de acción de 24 horas. El resto necesitan entre 2 y 4 tomas al día, pero son más apropiados para viajes cortos. Los comprimidos comercializados de cinarizina (75 mg) no son apropiados para uso en mareo cinético (dosis de 30 mg 1/2 hora antes de iniciar el viaje, 15 mg cada 8 horas después). Usar la presentación en gotas.
Embarazo.	ANTIISTAMINICOS: Prometazina Doxilamina FENOTIAZINAS: Tietilperazina	A pesar de la controversia pública sobre efectos teratogénicos del MERBENTAL, el consenso general es que la asociación doxilamina/piridoxina no ha mostrado ser nociva para el feto. También se consideran seguros los dos fármacos que se citan en la columna precedente. De cualquier forma, el tratamiento farmacológico de los vómitos del embarazo debe reservarse a casos donde resulte imprescindible.
Vómitos postoperatorios.	ORTOPRAMIDAS FENOTIAZINAS ANTISEROTONÉRGICOS	Las ortopramidas no deben ser usadas tras cirugía gastrointestinal o en presencia de obstrucción intestinal.
Migraña.	Metoclopramida	La metoclopramida alivia además la estasis gástrica y permite la mejor absorción de otros medicamentos antimigrañosos.
Vómitos inducidos por medicamentos.	FENOTIAZINAS	
Enfermedades hepato biliares.	ORTOPRAMIDAS: Metoclopramida	
Gastroenteritis viral aguda	FENOTIAZINAS	En general no precisan más tratamiento que reposición de líquidos y electrolitos. Las bebidas a base de cola pueden aliviar la sintomatología. Evaluar sobre todo los problemas de prescribir fenotiazinas a niños.
Síndrome de Ménière, laberintitis, etc.	Betahistina Cinarizina	Pueden servir también los medicamentos indicados en mareos cinéticos, así como las fenotiazinas. En general son cuadros de difícil tratamiento.
Radioterapia. Quimioterapia.	Todos	Ningún medicamento es totalmente satisfactorio, por lo que es frecuente recurrir a combinaciones entre dos o más de ellos, aunque la dexametasona (u otro corticosteroide potente) parece ser un requerimiento más o menos fijo.