



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE FARMACOLOGÍA MOLECULAR Y CLÍNICA
LABORATORIO DE FARMACODINAMIA Y FITOFARMACOLOGÍA

FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS

por

SANDRO E. BUSTAMANTE, *M.Sc.*

2003



Los fármacos antieméticos reúnen a los medicamentos que tienen por objetivo terapéutico evitar la *émesis* o vómito. El vómito suele ir precedido de otro evento, las náuseas. Ambas entidades, náuseas y vómitos, complican la vida de los pacientes y si bien su fisiología es común, existen una serie de situaciones y condiciones que las pueden inducir, entre los más comunes la distensión visceral, la cinetosis, el primer trimestre de gestación, procesos infecciosos, toxicológicos, postoperatorios y farmacológicos.

De un punto de vista clínico, las náuseas y vómitos postoperatorios complican la vida tanto a los pacientes como a los cuidadores de la salud que los atienden. La incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios varía entre el 20% al 30% dependiendo de la cirugía y factores del paciente. Pueden ser especialmente incómodas en cirugías

ambulatorias. Si bien las experiencias de discomfort del paciente son pequeñas, la persistencia de los síntomas causa una demora en la vuelta a la actividad normal en más de un día. Las náuseas y vómitos pueden aplazar el alta del paciente postoperado ambulatorio por encima de los esfuerzos materiales y humanos y, si son suficientemente severos, puede requerir la admisión en el hospital, lo que representa más de un inconveniente para el paciente de cirugía ambulatoria, a los miembros de su familia de los cuales depende y, para las Isapres.

Fisiología del Vómito

La náusea es una sensación incómoda y un episodio inminente de vómito. Se asocia con prodromos, síntomas como salivación, deglución, palidez y taquicardia. El vómito es una acción refleja complicada, mediada por una estructura central, el llamado *Centro*

Emético, que reside en el sistema nerviosocentral, cerca del tracto solitario. Se distinguen dos zonas claramente definidas por sus relaciones anatómicas, la llamada *Formación Reticular Parvicelular* (centro del vómito) y la *Zona Quimiorreceptora Gatillo*.

La formación reticular parvicelular o centro del vómito, se sitúa tras la barrera hematoencefálica y tiene un doble rol en la fisiología del vómito: a) Integración de estímulos, provenientes de la faringe, tracto gastrointestinal, mediastino y centros corticales superiores (visual, gustatorio, olfatorio y vestibular). b) Coordinación del reflejo del vómito.

La zona quimiorreceptora gatillo también está localizada dentro del sistema nervioso central, en el área postrema. Al no estar protegida por la barrera hematoencefálica, se encuentra expuesta a las sustancias que contiene la sangre (toxinas, fármacos, mediadores fisiológicos). La presencia de estas sustancias actúa como un estímulo para las neuronas de la zona gatillo, las que transmiten esta información al centro del vómito. La actividad neuronal de la zona gatillo puede ser modificada por la estimulación de una variedad de receptores, incluyendo los dopaminérgicos, histamínicos, muscarínicos y serotoninérgicos. Los fármacos antieméticos son antagonistas competitivos de uno o más de estos receptores. Así entonces la zona gatillo envía impulsos al centro del vómito el que inicia la compleja respuesta refleja que culmina con el evento emético.

Fármacos Antieméticos

Existe un amplio espectro de fármacos antieméticos para ser usados, lo que necesariamente requiere que el profesional de la salud sepa escoger el agente terapéutico más indicado considerando al paciente, el origen de las náuseas y vómito y, no menos importante, las reacciones adversas asociadas al uso de cada fármaco, en definitiva, el balance entre el riesgo/beneficio.

Cuatro son las familias de fármacos con utilidad en la profilaxis y tratamiento de los episodios eméticos:

1. Neurolépticos
 - 1.1. Benzamidas
 - 1.2. Fenotiazinas
 - 1.3. Butirofenonas
2. Antagonistas de la 5-hidroxitriptamina
3. Antimuscarínicos
4. Fitofármacos

NEUROLEPTICOS: BENZAMIDAS

1.1. METOCLOPRAMIDA.

Mecanismo de acción. La metoclopramida es un fármaco neuroléptico derivado de las benzamidas. Como tal, su mecanismo de acción antiemético se explica por ser un antagonista competitivo de los receptores de dopamina del subtipo 2 (antagonista D₂). Su estructura química se presenta en la figura 1 y, si bien es estructuralmente similar al anestésico local procainamida, la metoclopramina carece de las acciones anestésica local y antiarrítmica.

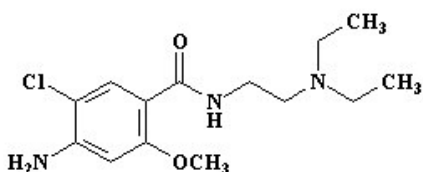


Figura 1. Estructura química de la metoclopramina, antiemético antagonista D_2 derivado de benzamida.

Al antagonizar los receptores D_2 a nivel central, la metoclopramina aumenta el umbral de disparo de las neuronas de la zona gatillo y reduce la transmisión de impulsos nerviosos desde el tracto gastrointestinal hacia el centro del vómito. Su acción a nivel periférico no está del todo esclarecida y se cree que antagonizaría al receptor $5-HT_3$ de la musculatura lisa intestinal.

Farmacocinética. Administrado por vía oral tiene buena absorción con un $t_{máx}$ de 1 hora. Cruza la barrera hematoencefálica y también la placenta. Se acumula en la leche materna alcanzando niveles mayores a los encontrados en el plasma. Sufre biotransformación hepática y es eliminado en un 80% por depuración renal. Su vida media es de 4 a 6 horas.

Indicaciones. Se utiliza en la profilaxis y tratamiento de los vómitos inducidos por radio y quimioterapia. Es útil en la profilaxis y tratamiento de los vómitos postoperatorios. También se usa en el tratamiento del reflujo gastroesofágico.

Contraindicaciones. Durante el embarazo y la lactancia. En pacientes con úlcera gastroduodenal o en aquellos que se encuentran con farmacoterapia con IMAOs.

Reacciones adversas. Somnolencia e intranquilidad, diarrea y estreñimiento,

serostomía, edema periorbitario y lingual, reacciones cutáneas y reacciones extrapiramidales (en mujeres principalmente distonías y en hombres parkinsonismo).

NEUROLEPTICOS: BUTIROFENONAS

1.2. DOMPERIDONA.

Mecanismo de acción. Su estructura química (figura 2) deriva de las butirofenonas. Es un antagonista competitivo D_2 a nivel central, similar a lo descrito para la metoclopramina. Sin embargo, a diferencia del anterior, no se le ha descrito acción a nivel periférico.

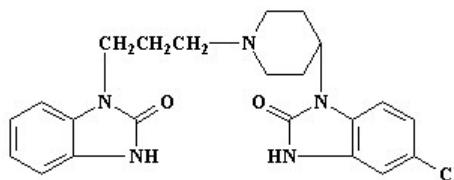


Figura 2. Estructura química del fármaco antiemético domperidona, neuroléptico derivado de butirofenona.

Farmacocinética. Al administrarse por vía oral, su principal característica es su muy baja biodisponibilidad (13% a 17%), debido a una intensa pérdida presistémica, tanto por metabolismo de la flora bacteriana intestinal, como por metabolismo hepático. Cruza con dificultad la barrera hematoencefálica.

Indicaciones. Se utiliza en la profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por radio y quimioterapia. En la profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por anestésicos generales en el postoperatorio y, en el tratamiento del reflujo gastrointestinal.

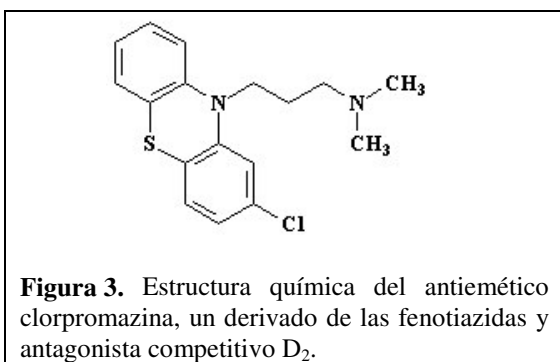
Contraindicaciones. En el embarazo y la lactancia.

Reacciones adversas. Promueve la liberación de prolactina, induciendo una importante galactorrea. A dosis elevadas puede cruzar la barrera hematoencefálica y producir efectos extrapiramidales característicos de los neurolepticos.

NEUROLEPTICOS: FENOTIAZIDAS

1.3. CLORPROMAZINA.

Mecanismo de acción. La clorpromazina es un neuroleptico derivado de las fenotiazidas, cuya estructura molecular se muestra en la figura 3. Al igual que los antieméticos mencionados anteriormente, ejerce su acción inhibitoria del vómito por antagonismo competitivo D₂ a nivel central.



La clorpromazina se utiliza en el tratamiento de las náuseas y vómitos propios de las enfermedades terminales.

Estudios clínicos con clorpromazina han mostrado que este fármaco no parece “interferir” con el embarazo y el feto, pero si es capaz de prolongar el trabajo de parto. El recién nacido de madres que están en tratamiento con clorpromazina obtienen un APGAR bajo y presentan temblores, letargia e hiperactividad paradójica.

Reacciones adversas. La clorpromazina presenta una larga lista de reacciones adversas. Ictericia, ante la cual se debe

suspender el tratamiento. De menor frecuencia (menos del 10%) son la aparición de hipotensión postural, arritmias, depresión respiratoria y leucopenia. Otras reacciones menos graves como somnolencia y serostomía. Las reacciones extrapiramidales son numerosas, como por ejemplo, diskinesias (de mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes) y diskinesias tardías (inclusive al terminar el tratamiento), acaticia, parkinsonismo (con mayor probabilidad de aparición en adultos y ancianos), galactorrea y ginecomastía, amenorrea e impotencia sexual.

Otros antieméticos derivados de las fenotiazidas que se utilizan en Chile son la *tietilperazina* y la *metopimazina*, ambas con cinco indicaciones claramente definidas en la profilaxis y el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por:

- Quimo y radioterapia,
- Intolerancia gástrica por fármacos irritantes de la mucosa,
- TEC,
- Patologías vestibulares, y
- Síndromes vertiginosos (Ménière).

Tanto la *tietilperazina* como la *metopimazina* comparten las reacciones adversas de la clorpromazina. Se deben utilizar con precaución durante el embarazo y no deben ser administradas a menores de 15 años debido a los importantes efectos extrapiramidales.

2. ANTAGONISTAS DE LA 5-HIDROXI-TRIPTAMINA

Las aferencias nerviosas provenientes de los territorios periféricos del sistema gastrointestinal como no gástrico y que llevan impulsos nerviosos al centro del vómito, están mediadas por sinápsis

serotoninérgicas (figura 4), es decir, utilizan la 5-hidroxitriptamina como neurotransmisor sobre receptores de serotonina del subtipo 3.

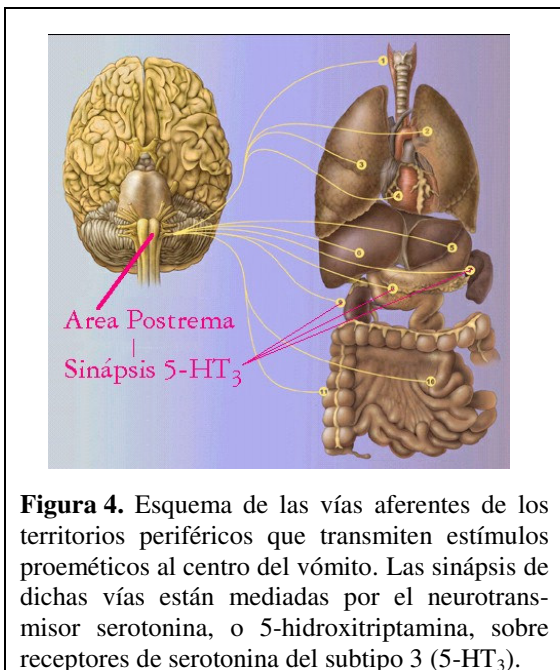


Figura 4. Esquema de las vías aferentes de los territorios periféricos que transmiten estímulos proeméticos al centro del vómito. Las sinápsis de dichas vías están mediadas por el neurotransmisor serotonina, o 5-hidroxitriptamina, sobre receptores de serotonina del subtipo 3 (5-HT₃).

ONDANSETRON

El ondansetrón (figura 5) es un fármaco con actividad antiemética debido a que es capaz de antagonizar competitivamente al receptor 5-HT₃ y por ende, detiene el flujo de impulsos nerviosos generados en la periferia hacia el centro del vómito, induciendo una inhibición presináptica de dicho centro.

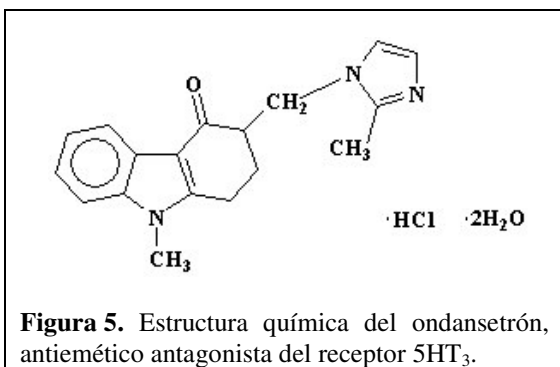


Figura 5. Estructura química del ondansetrón, antiemético antagonista del receptor 5HT₃.

Se indica su uso en la profilaxis y tratamiento de los vómitos inducidos por quimio y radioterapia, los vómitos postoperatorios por acción de los anestésicos generales y de aquellos producidos especialmente tras una laparoscopia.

Sus reacciones adversas son leves, siendo las de mayor frecuencia la aparición de sedación, cefaleas y diarreas y, un poco menos frecuentes, constipación y cólicos intestinales debido a sus acciones sobre el tracto gastrointestinal.

Si bien se ha demostrado que el ondansetrón no es teratogénico en animales, no existe evidencia que demuestre su seguridad en el embarazo humano, por lo cual se recomienda precaución en este grupo de la población. En la lactancia debe considerarse su riesgo/beneficio dado que se concentra en la leche materna.

La interacción principal se da con los fármacos gastrocinéticos como la *cisaprida*, potenciando su acción farmacológica.

3. ANTIMUSCARINICOS

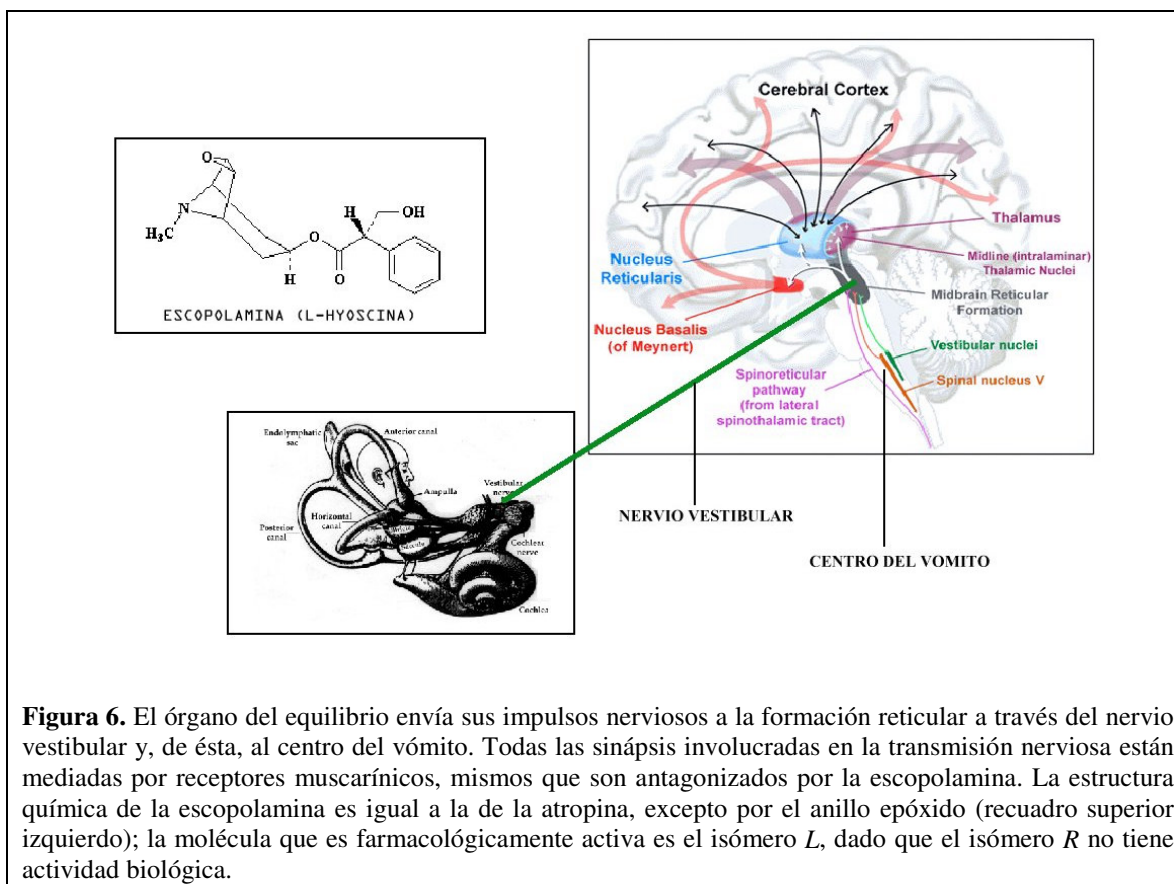
De todos los fármacos antagonistas de los receptores muscarínicos, la escopolamina (*l*-hyoscina) es el de elección como antiemético. De estructura química muy similar a la atropina, la escopolamina posee un grupo epóxido (figura 6), lo que le confiere propiedades farmacocinéticas favorables para el cruce de la barrera hematoencefálica.

El órgano del equilibrio proyecta sus impulsos nerviosos a través del nervio vestibular el que, al igual que los

circuitos neuronales que le conectan a la formación reticular, están mediados por sinápsis colinérgicas (figura 6). La escopolamina, al antagonizar competitivamente a los receptores muscarínicos, ejerce una acción antiemética ante las náuseas y vómitos inducidos por estimulación vestibular.

De aquí entonces, su principal indicación, la profilaxis de las náuseas y

vómitos por cinetosis (mareo por movimiento). La escopolamina se administra por vía tópica, en forma de parches dérmicos colocados detrás de la oreja, al menos 3 días antes del evento potencialmente injuriante al órgano del equilibrio, alternado las orejas. También puede ser administrada por vía parenteral (*sc*, *im*, *iv*, de 3 a 4 veces al día de acuerdo a la necesidad e intensidad de los síntomas de náuseas y/o pródromos).



Las reacciones adversas que se manifiestan con la escopolamina son los efectos atropínicos, revisados en los apuntes docentes de *Farmacología de los antagonistas muscarínicos* (de Bustamante y Morales, 2002).

Difenidol. El difenidol es un antiemético antimuscarínico, por lo que su mecanismo de acción es el mismo de la escopolamina.

Sus indicaciones son la profilaxis de las náuseas y vómitos inducidos por cinetosis, el tratamiento de los vómitos consecuencia de procesos infecciosos o patológicos del oído medio e interno, como también la profilaxis y el tratamiento de los síndromes vertiginosos (vértigo de Ménière). También es de utilidad en los vómitos inducidos por radioterapia.

Su uso está contraindicado en los niños menores de 6 meses y en el embarazo su uso debe ser con cautela, pues no existen suficientes estudios clínicos que aseguren su falta de riesgo para el feto.

Las reacciones adversas más frecuentes con el uso de difenidol son claramente atropínicas: desorientación, confusión, serostomía, visión borrosa y trastornos gastrointestinales. También son frecuentes las alucinaciones auditivas y visuales y, los trastornos del sueño.

4. FITOFÁRMACOS

Los fitofármacos son medicamentos obtenidos mediante modernas tecnologías de producción industrial y que contienen un extracto estandarizado de una planta el que constituye su componente biológicamente activo.

De acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los medicamentos herbarios o fitofármacos son:

“Productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal, o combinaciones de éstos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales.”

Por material vegetal se entienden: jugos, resinas, aceites vegetales y cualquier otra sustancia de naturaleza semejante. Los fitofármacos pueden contener excipiente además de los ingredientes activos.

El extracto seco estandarizado de *Zingiber officinale* Roscoe (figura 7), conocido por su nombre vernáculo de jengibre y por sus cualidades culinarias, ha demostrado poseer una interesante actividad antiemética en diversos estudios clínicos. La parte utilizada de la planta son sus rizomas.

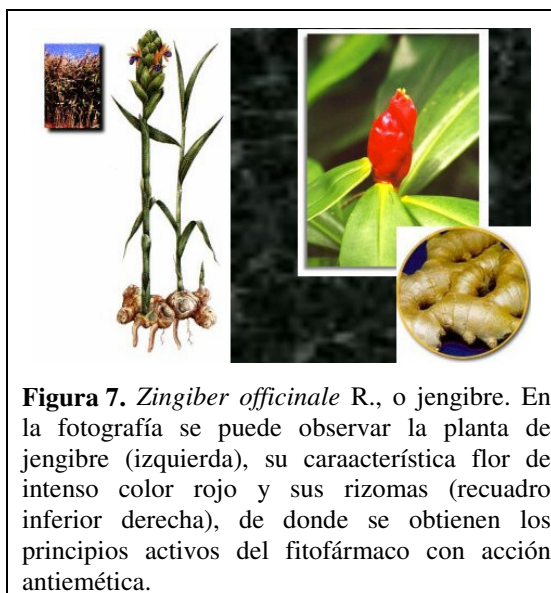


Figura 7. *Zingiber officinale* R., o jengibre. En la fotografía se puede observar la planta de jengibre (izquierda), su característica flor de intenso color rojo y sus rizomas (recuadro inferior derecha), de donde se obtienen los principios activos del fitofármaco con acción antiemética.

Los compuestos bioactivos del jengibre con actividad antiemética pertenecen a dos grupos de oleoresinas, denominadas *gingeroles* (6-gingerol, 8-gingerol y 10-gingerol) y *shogaoles* (6-shogaol, 8-shogaol y 10-shogaol) (figura 8).

Mecanismo de acción. Al igual que la mayoría de los fitofármacos, el jengibre tiene más de un mecanismo de acción que explica su actividad antiemética.

- Se ha demostrado su acción anticolinérgica, a semejanza de la escopolamina (Qian & Liu, 1992).
- Posee demostrada actividad antihistamínica (Qian & Liu, 1992).
- Antagoniza al receptor de serotonina 5-HT₃ (Huang *et al.*, 1991).

Las dos últimas acciones son importantes en la prevención de los vómitos inducidos por estimulación periférica, como la quimio y radioterapia.

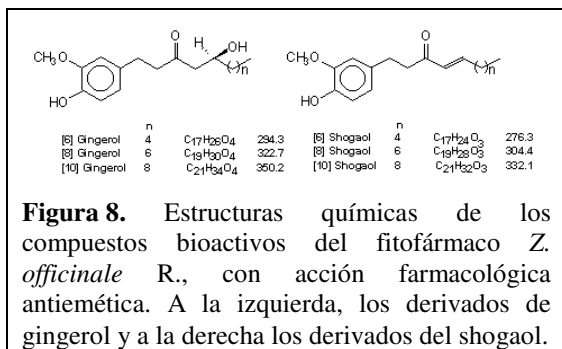


Figura 8. Estructuras químicas de los compuestos bioactivos del fitofármaco *Z. officinale* R., con acción farmacológica antiemética. A la izquierda, los derivados de gingerol y a la derecha los derivados del shogaol.

Indicaciones. En base a los estudios básicos y clínicos, el jengibre tiene cuatro claras indicaciones:

- Profilaxis del vómito por cinetosis (Mowrey & Clayson, 1982; Grontved, 1988).
- Náuseas y vómitos postoperatorios (Bone *et al.*, 1990).

- Control de los vómitos inducidos por quimioterapia (Meyer *et al.*, 1995).
- Hiperémesis gravidarum (Fischer-Rasmussen *et al.*, 1991).

Se han descrito otras acciones farmacológicas por mecanismos de acción diferentes a los ya señalados. Ha demostrado actividad antiinflamatoria debido a la capacidad de inhibir la síntesis de tromboxano y ser agonista de la prostaciclina. También es capaz de inhibir la síntesis de prostanglandinas, mostrando actividad analgésica. Estudios clínicos han demostrado que este fitofármaco posee una eficacia antiemética igual a metoclopramida en el control de los vómitos postoperatorios.

No obstante su bien estudiada farmacodinamia, no se conoce adecuadamente su farmacocinética y se requieren mayores estudios en esta área.

Su uso está contraindicado en pacientes con patologías biliares, debido a su acción como colagogo, lo mismo que en diabéticos ya que aumenta la glicemia. Al no conocerse bien la farmacocinética, se recomienda precaución en su administración a pacientes con enfermedades renales o hepáticas. Pese a que se ha demostrado su efectividad antiemética en la hiperémesis gravidarum y la falta de daño al feto, la FDA recomienda cautela en su uso hasta aumentar la casuística. No se recomienda su uso en menores de 12 años por no existir estudios clínicos en este grupo etéreo.

No se han reportado interacciones medicamentosas y éstas son solo teóricas, creyéndose podría interactuar con AINEs y fármacos inotrópicos. En todos los estudios clínicos realizados, no

se han descrito reacciones adversas de ningún tipo.

5. PROCEDIMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

Es interesante saber que se han ensayado procedimientos no farmacológicos para el control de las náuseas y vómitos. De ellos, el que presenta mejor perfil de acción en base a la evidencia científica acumulada son la acupuntura y, su variedad occidental, el TENS (*Trans Epithelial Neuronal Stimulation*) o estimulación neuronal transepitelial.

En la acupuntura se describe el punto de acupuntura *neiguan*, equivalente al punto P6 del TENS (figura 9). El punto se ubica 2 pulgadas chinas proximal al pliegue distal de la muñeca, aproximadamente 1 cm debajo de la piel, entre los tendones del flexor radial del carpo y el palmar largo. La correcta inserción de una aguja o de la estimulación eléctrica en este punto, induce un intenso efecto antiemético.

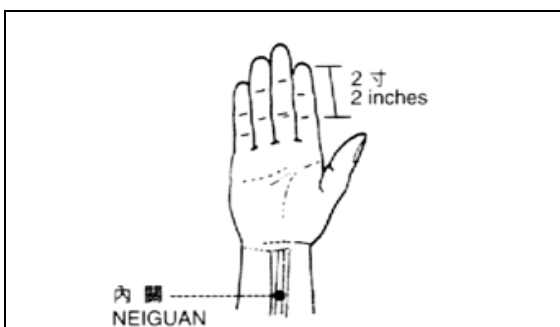


Figura 9. Ubicación anatómica del punto de acupuntura *neiguan* de la medicina china, equivalente al punto de estimulación eléctrica P6 occidental usada en el TENS. La acción sobre este punto produce un marcado efecto antiemético, lo que es avalado por diversos estudios clínicos.

la estimulación sobre este punto induce un efecto antiemético estadísticamente superior al grupo placebo (Fassoulaki *et al.*, 1993; Yang *et al.*, 1993; Dundee *et al.*, 1989).

De modo similar, estudios clínicos de doble ciego, control placebo y contra domperidona, mostraron que la estimulación en *neiguan* (P6), es estadísticamente superior al grupo placebo y de igual eficacia clínica que el grupo tratado con domperidona (Ho *et al.*, 1990).

CONCLUSIONES

Existe un amplio espectro de fármacos antieméticos, los cuales varían en sus mecanismos de acción y poseen distintas y bien definidas indicaciones de uso. Las reacciones adversas de algunos de ellos son importantes y deben tenerse en cuenta al momento de realizar la elección del fármaco más adecuado. Siempre debe considerarse el balance entre el riesgo y el beneficio para el paciente.

Un estudio clínico de diseño de doble ciego con control placebo, demostró que

BIBLIOGRAFIA

1. Andrews PL. (1992). Physiology of nausea and vomiting. *Br J Anaesth*, **69(Suppl)**: 2S-19S.
2. Esplugues J, Esplugues JV. “Farmacología gástrica”. En Farmacología. Velazquez – Alfonso Velasco y otros. Editorial McGraw-Hill Interamericana de España. 16ª Ed. Capítulo 41, pp. 728-730. 1993.
3. Watcha MF, White PF. (1992). Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology*, **77**: 162-184.

REFERENCIAS

1. Bone ME *et al.* (1990). The effect of ginger root, a new antiemetic: the effect of ginger root on postoperative nausea and vomiting after major gynaecological surgery. *Assos Anaes Grt Brt Irel*, **45**: 669-671.
2. Dundee JW *et al.* Effect of stimulation of the P6 antiemetic point on PONV. (1989). *Br J Anaesth*, **63**: 612-618.
3. Fassoulaki A *et al.* TENS reduces the incidence of vomiting after hysterectomy. (1993). *Anesth Analg*, **76**: 1012-1014.
4. Fischer-Rasmussen W *et al.* (1991). Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **38**: 19-24.
5. Grontved A. (1988). Ginger root against seasickness. A controlled trial on the open sea. *Acta otolaryngol*, **105**: 45-49.
6. Ho RT *et al.* Electro acupuncture and postoperative emesis. (1990). *Anaesthesia*, **45**: 327-329.
7. Huang QR *et al.* Anti-5-hydroxytryptamine 3 effect of galanolactone, diterpenoid isolated from ginger (1991). *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, **39(2)**: 397-399.
8. Meyer K *et al.* (1995). Zingiber officinale (ginger) used to prevent 8-MOP associated nausea. *Dermatol Nurs*, **7**: 242-244.
9. Mowrey DB, Clayson DE. (1982). Motion sickness, ginger and psychophysics. *Lancet*, **1**: 655-657.
10. Quian DS, Liu ZS. Pharmacologic studies of antimotion sickness actions of ginger. (1992). *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, **12**: 95-98.
11. Yang LC *et al.* Comparison of P6 acupoint injection with 50% glucose in water and intravenous droperidol for prevention of vomiting after GLP. (1993). *Acta Anesthesiol Scand*, **37**: 192-194.