



# Mi Universidad

## Resumen de antieméticos de acción central

*Dionicio Moreno Suchiapa*

*Resumen*

*3º parcial*

*Medicina Paliativa*

*Dr. Agenor Abarca Espinosa*

*Medicina humana*

*6ºC*

# ¿NVFSD?GAE?BN

El tratamiento con antieméticos se fundamenta en el control neuroquímico del vómito. Los antieméticos se presentan a continuación:

Los receptores de dopamina se encuentran situados en ZGQ donde ejercen su actividad los antagonistas de estos receptores como son las fenotiazinas (clorpromacina) y las butirofenonas (haloperidol, droperidol). Sin embargo, un gran bloqueo de estos receptores puede causar reacciones extrapiramidales, como pueden ser sedación y desorientación, limitando su uso clínico. Los antagonistas de los receptores de la dopamina se utilizan para el tratamiento de las náuseas y los vómitos establecidos y no para la profilaxis NVIQ.

La metoclopramida tiene efectos antieméticos tanto a bajas dosis como antagonista dopaminérgico, como a altas dosis como antagonista serotoninérgico. El uso de metoclopramida como agente profiláctico en NVIQ puede ser algo eficaz a altas dosis (20mg oral, 4 veces/día) en la emesis retardada. La metoclopramida ha sido utilizada tanto en la profilaxis de NVIQ como en el tratamiento de la emesis intercurrente.

## ANTAGONISTAS RECEPTOR NK1

Una de las vías por las cuales la quimioterapia induce las náuseas y los vómitos durante la fase aguda y retardada es la liberación de la sustancia P, la cual se une a los receptores de neurokinina-1 situados a nivel del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal. Por este motivo, el bloqueo de dichos receptores podría prevenir la emesis aguda y retardada.

El primer antagonista del receptor NK1 comercializado fue aprepitant<sup>23</sup> con administración por vía oral, al que le siguió fosaprepitant<sup>24</sup> (profármaco de aprepitant) el cual permitía la administración por vía intravenosa. Más tarde se comercializó la combinación netupitant/palonosetrón<sup>25</sup> (vía oral) al demostrarse la sinergia existente entre antagonistas 5-HT<sub>3</sub> y NK1. En 2017 se aprobaron en E.E.U.U. una nueva formulación de aprepitant vía intravenosa<sup>26</sup> (libre de polisorbato 80 y otros surfactantes sintéticos) y rolapitant<sup>27</sup>. Recientemente, en

E.E.U.U. (abril de 2018), se aprobó fosnetupitant (profármaco de netupitant) para administración intravenosa.

Todos los antagonistas de NK1 son potencialmente susceptibles de tener interacciones con otros medicamentos debido a que son sustratos, inhibidores débiles-moderados (dosis dependiente), e inductores de CYP3A4, con lo que podrían incrementar las concentraciones plasmáticas de antineoplásicos que son metabolizados por dicho enzima como, por ejemplo, taxanos, irinotecan, alcaloides de la vinca e inhibidores de la tirosin-kinasa. Por este motivo, la dexametasona que es sustrato de CYP3A4 se debe utilizar en el día 1 a dosis más bajas (12mg) cuando se combina con aprepitant, fosaprepitant y netupitant/palonosetron, sin embargo se debe utilizar a dosis de 20mg cuando se combina con rolapitant. Por otro lado, se debe tener precaución cuando se administra rolapitant con sustratos de CYP2D6, como son metoprolol y venlafaxina.

### ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT<sub>3</sub>

Los antineoplásicos y la radioterapia pueden causar la liberación de serotonina en el intestino delgado, iniciando el reflejo del vómito al activarse los receptores 5-HT<sub>3</sub> de las vías aferentes vagales. La activación de estas vías puede causar también una liberación de serotonina en el área postrema, situada sobre el suelo del cuarto ventrículo, pudiendo esto también promover la emesis a través de un mecanismo central. Por este motivo, los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> actúan tanto a nivel del sistema nervioso central como a nivel del tracto gastrointestinal a través de las vías aferentes vagales.

La introducción de los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> supuso un gran avance en la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia o radioterapia<sup>7</sup>. Las guías clínicas, para la prevención de NVIQ recomiendan el uso de un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y dexametasona prequimioterapia para la prevención de la NVIQ aguda seguido de dexametasona en los días posteriores para la prevención de la NVIQ retardada.

Primera generación de 5-HT<sub>3</sub>

Los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> de primera generación son equivalentes en eficacia y toxicidad cuando se utilizan a las dosis recomendadas. Los eventos cardiovasculares son los efectos adversos más relevantes y se consideran efectos de clase, particularmente la prolongación del intervalo QT. Estos efectos adversos han sido los responsables de que algunas agencias reguladoras como la FDA hayan realizado recomendaciones de utilización como, por ejemplo, la restricción de la dosis por vía intravenosa de ondansetron (<16mg) o la recomendación de no utilización por vía intravenosa del dolasetron para el tratamiento de NIVQ.

Los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> de primera generación han sido muy efectivos en el control de NVIQ aguda, aunque no tanto en la emesis retardada (24-120h postquimioterapia), por este motivo se ha recomendado su uso en asociación con dexametasona. Con el fin de mejorar la efectividad en la emesis retardada se han buscado nuevas formulaciones de los principios activos, como es el caso de granisetron en parche transdérmico desarrollado y aprobado por la FDA (actualmente no comercializado en España).

Palonosetron es el antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub> de segunda generación con una gran actividad antiemética a nivel central pero, sobre todo, a través de la vía gastrointestinal. En comparación con los de primera generación, palonosetron tiene mayor potencia antiemética, una mayor vida media (aproximadamente 40 horas) y una mayor afinidad por los receptores 5-HT<sub>3</sub>. Como consecuencia de ello, palonosetron posee mayor eficacia en el control de la NIVQ retardada. La seguridad y tolerabilidad de palonosetron ha sido bien documentada en numerosos ensayos clínicos Fase III, en los cuales no se detectaron diferencias clínicamente relevantes entre palonosetron, ondansetron o dolasetron. Los efectos adversos descritos son los comunes al resto de antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, a excepción de que parece que tenga menos efectos cardiovasculares ya que en voluntarios sanos o en pacientes recibiendo ciclos repetidos de quimioterapia emetógena no se detectó ningún evento cardíaco relacionado con la prolongación del intervalo QT.

Los corticoides tienen un elevado índice terapéutico y son eficaces como tratamiento único en los vómitos agudos. Además, resultan particularmente útiles

en combinación con los antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> o del receptor de la dopamina.

## RESUMEN

Los antieméticos de acción central son medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) para prevenir o tratar las náuseas y vómitos. Estos síntomas pueden tener diversas causas, incluyendo el mareo por movimiento, la quimioterapia, la radioterapia, la anestesia y diversas enfermedades. A continuación, se describe un resumen de los principales antieméticos de acción central, sus mecanismos de acción y usos clínicos.

### Mecanismos de Acción

#### Antagonistas de Receptores de Serotonina (5-HT<sub>3</sub>)

Los antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>) son uno de los grupos más importantes de antieméticos de acción central. Estos medicamentos bloquean los receptores 5-HT<sub>3</sub> en el cerebro y en el tracto gastrointestinal, previniendo así la transmisión de señales eméticas al centro del vómito en el cerebro.

#### Ejemplos Comunes:

- Ondansetrón
- Granisetron
- Palonosetrón

#### Antagonistas de Receptores de Dopamina (D<sub>2</sub>)

Los antagonistas de los receptores de dopamina (D<sub>2</sub>) inhiben los receptores dopaminérgicos en el área postrema del cerebro, una región que juega un papel clave en la inducción del vómito.

#### Ejemplos Comunes:

- Metoclopramida
- Proclorperazina

- Haloperidol

### Antagonistas de Receptores de Neurocinina-1 (NK1)

Los antagonistas de los receptores de neurocinina-1 (NK1) bloquean la sustancia P, un neuropéptido involucrado en la señalización del vómito, en el SNC.

Ejemplos Comunes:

- Aprepitant
- Fosaprepitant

### Antihistamínicos (H1)

Algunos antihistamínicos tienen efectos antieméticos debido a su capacidad para bloquear los receptores H1 de histamina en el cerebro, aunque también pueden tener propiedades sedantes.

Ejemplos Comunes:

- Difenhidramina
- Meclizina

### Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos bloquean los receptores muscarínicos en el cerebro y en el tracto gastrointestinal, lo que ayuda a prevenir las náuseas y el vómito.

Ejemplos Comunes:

- Escopolamina

### Usos Clínicos

Quimioterapia y Radioterapia

Los antieméticos de acción central son cruciales en el manejo de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) y radioterapia. Los antagonistas de 5-HT3 y NK1 son especialmente efectivos en estos casos.

### Anestesia

La administración de antieméticos pre y postoperatorios es común para prevenir las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO), un efecto secundario frecuente de la anestesia.

### Mareo por Movimiento

Los antihistamínicos y anticolinérgicos son particularmente útiles para el tratamiento del mareo por movimiento.

### Embarazo

La náusea y vómito durante el embarazo (hiperemesis gravídica) puede requerir el uso de antieméticos, aunque la selección del medicamento debe considerar la seguridad para el feto.

### Consideraciones y Efectos Secundarios

#### Efectos Secundarios Comunes

- Antagonistas de 5-HT3: Cefalea, estreñimiento, fatiga.
- Antagonistas de D2: Sedación, efectos extrapiramidales (como discinesia tardía).
- Antagonistas de NK1: Fatiga, hipo.
- Antihistamínicos y Anticolinérgicos: Sedación, sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria.

#### Contraindicaciones y Precauciones

Es importante considerar las condiciones médicas preexistentes del paciente y las posibles interacciones medicamentosas al prescribir antieméticos. Por ejemplo, los antagonistas de D2 pueden no ser adecuados para pacientes con Parkinson debido a su efecto en la dopamina.

## Conclusión

Los antieméticos de acción central son una herramienta esencial en el tratamiento de las náuseas y vómitos de diversas etiologías. La selección del antiemético adecuado debe basarse en la causa subyacente de los síntomas, el perfil de efectos secundarios del medicamento y las características individuales del paciente.

## Bibliografía

Vera, R., Martínez, M., Salgado, E., Láinez, N., Illarramendi, J., & Albístur, J. (s. f.).

*Tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia.*

[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-)

66272004000600012#:~:text=Los%20corticoides%20tienen%20un%20elevado,tien  
en%20un%20%C3%ADndice%20terap%C3%A9utico%20bajo.

*Tratamiento de soporte: antieméticos.* (2019, 30 septiembre). Recuperado 20 de mayo de

2024, de <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/3.-Tratamiento-de-soporte.->

Antiem%C3%A9ticos.-Mercedes-J%C3%ADmenez.pdf