Náuseas y Vómitos

Dr. Fernando Ihl Mena
Medicina Paliativa
Hospital Clínico de la Universidad de Chile
Septiembre 2023



¿Que entendemos por náusea?

- El concepto ha sido dinámico a través de la historia

- Antiguamente (S. XIX-XX), descrito como una **constelación de signos y síntomas** que acompañan el mareo: (Beard 1881, Skinner 1894, Chapman 1912)

- Que se manifestaban de manera **progresiva:**
  - **Letargia**, **irritabilidad**, **ansiedad**, **conciencia incómoda al respirar**, parestesia en cuero cabelludo, hipersensibilidad olfatoria, **anorexia**
  - Constante necesidad de tragar, salivación excesiva
  - Contracción muscular abdominal, arcada y vómito

Auton Neurosci. 2017 Jan;202:5-17

Definiciones

- Náusea (N): **Síntoma**
  - **Experiencia desagradable que precede al vómito**
  - Puede acompañarse de síntomas neurovegetativos: Palpitaciones, sudoración, parestesias, palidez y frio a distal, salivación, etc.

- Vómito (V): **Manifestación física**
  - Expulsión brusca de contenido gástrico o intestinal por la boca
  - Contracción músculos de pared abdominal y diafragma (↑ PIA)

J Clin Gastroenterol. 2021 Apr 1;55(4):279-299

¿Que entendemos por náusea?

- Actualmente, se ha **limitado la definición de manera operativa**
  - “Aquella experiencia desagradable que precede al vómito”
  - Considerado exclusivamente como una **manifestación digestiva**



¿Estaremos limitando demasiado la definición?

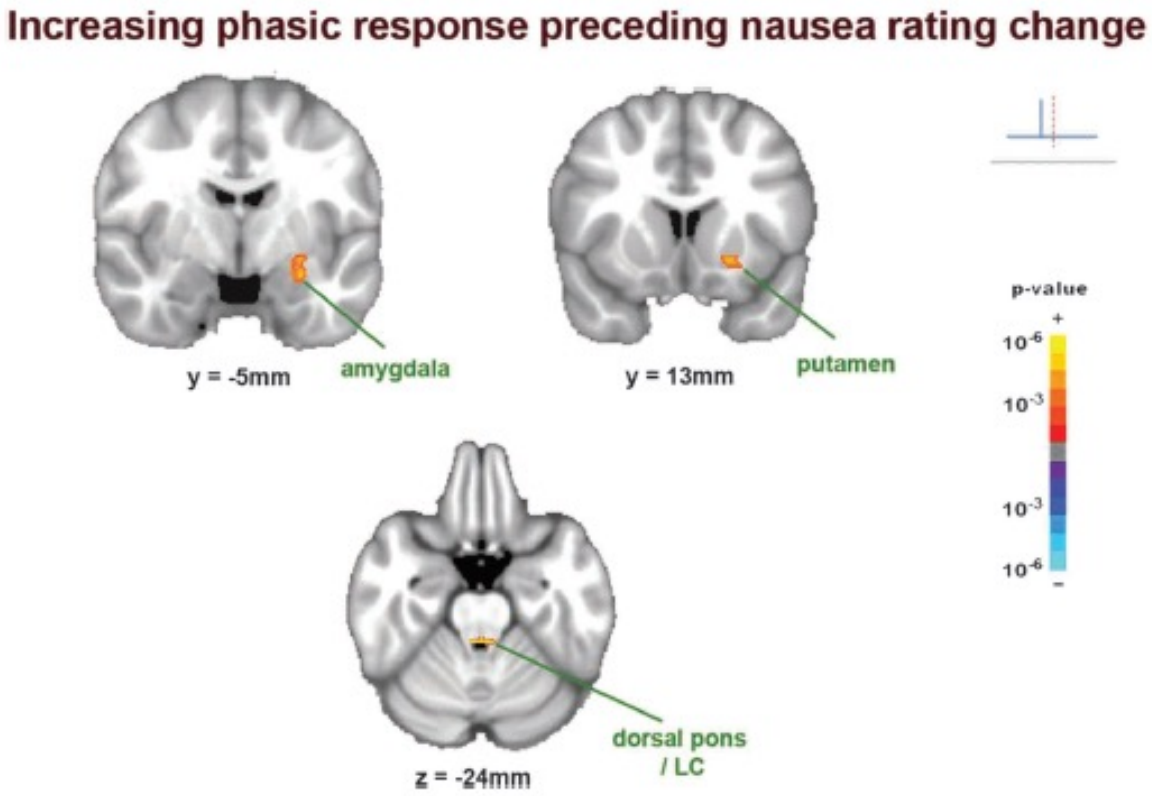
En las últimas décadas …

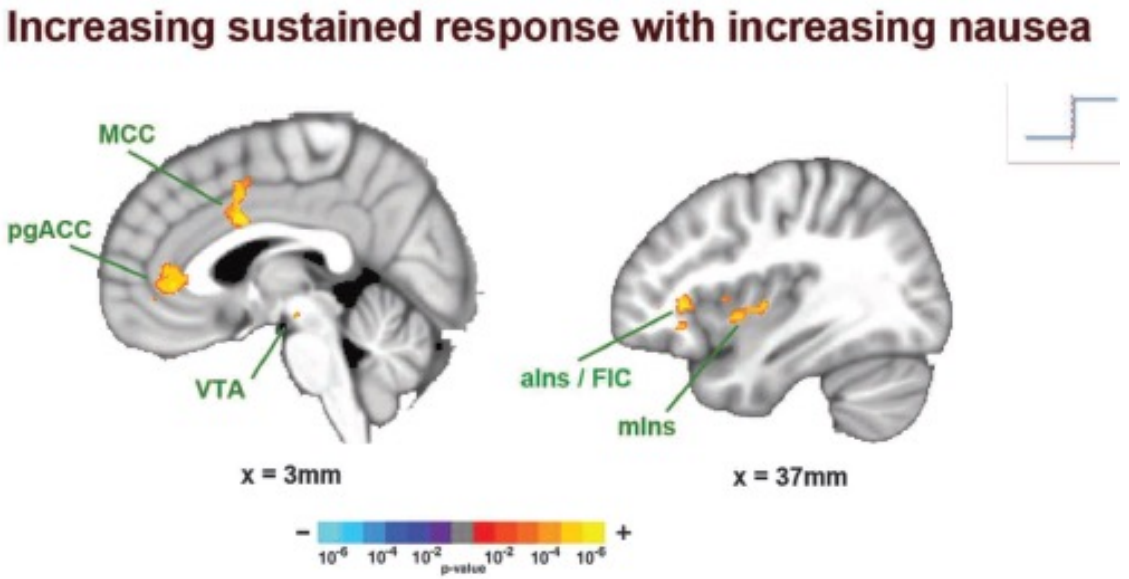


- Imagenología funcional ha permitido conocer el **comportamiento del cerebro humano** durante el síntoma
- Cambiando definitivamente la concepción del Centro del Vómito (CV) como aferencia terminal
- Demostrando la **activación e inter-relación** entre las **múltiples regiones cerebrales que participan en la percepción del síntoma**
- **Ganglios de la base**: Relacionadas con el miedo, el estrés y la memoria (condicionamiento)
- **Estructuras corticales**: Relacionadas con la interocepción y la respuesta emocional/afectiva/cognitiva

RM funcional en náusea

- Aporta en la comprensión de náusea como un **síntoma multidimensional**
- Activación de diversas estructuras cerebrales **ocurre de manera progresiva**





Cereb Cortex. 2013 Apr;23(4):806-13.

Esto podría explicar hallazgos clínicos



- Habitualmente náuseas se presentan **asociadas a otros síntomas**

Symptom clusters in patients with advanced cancers

Winson Y. Cheung · Lisa W. Le · Camilla Zimmermann

Se han descrito asociaciones o “clusters” de síntomas

Pacientes con cáncer avanzado (1.366)

Náusea se asocio con: **Fatiga, somnolencia, anorexia y disnea**

Support Care Cancer. 2009;17(9):1223–1230

También podría explicar …



- Que se **<u>subestime la repercusión del síntoma</u>**

Symptom Assessment in Patients with Advanced Cancer: Are the Most Severe Symptoms the Most Bothersome?

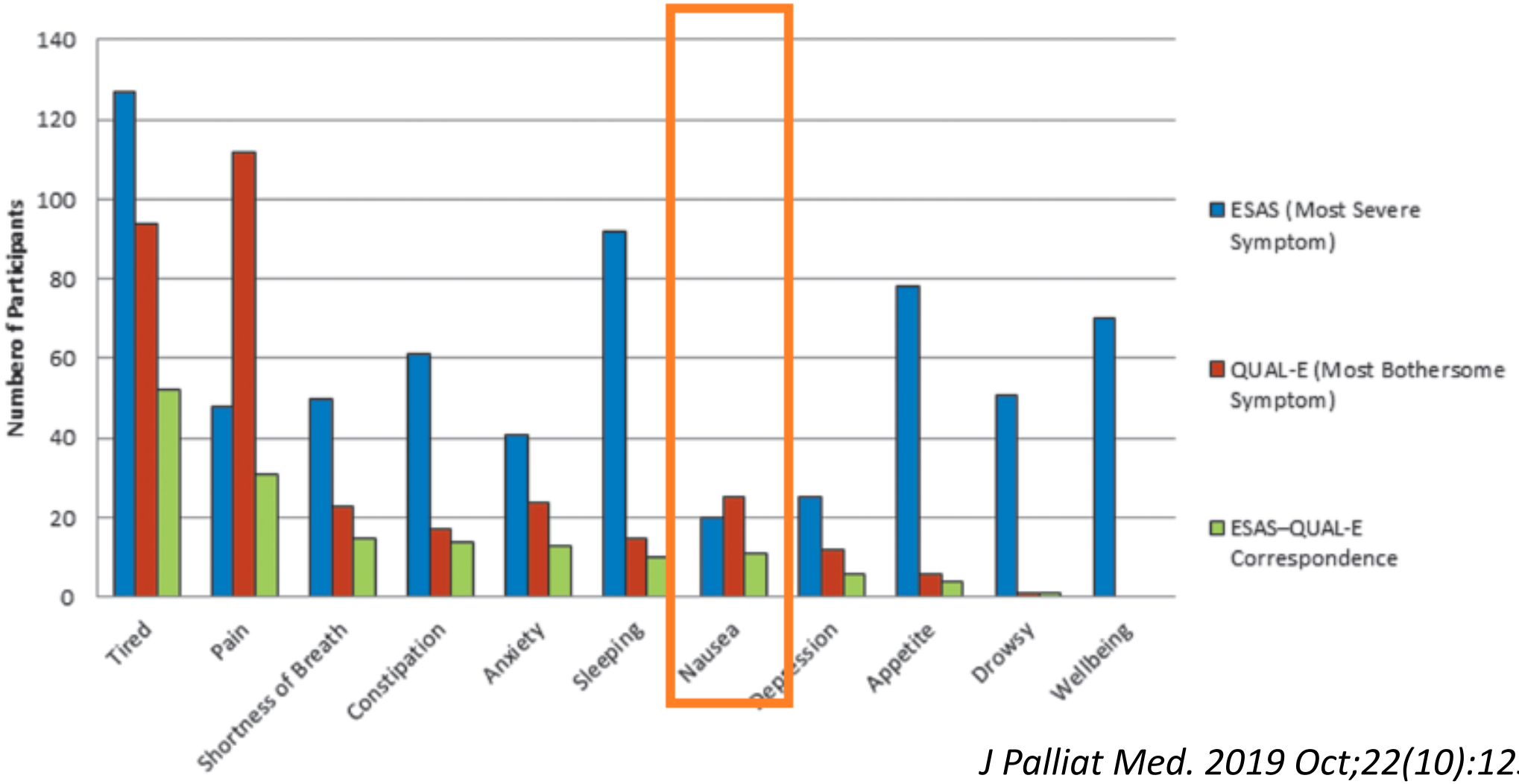
Pacientes con Cáncer avanzado (386 pacientes)

Expectativa de vida entre > 6 meses. ECOG 0 – 2

Objetivo:

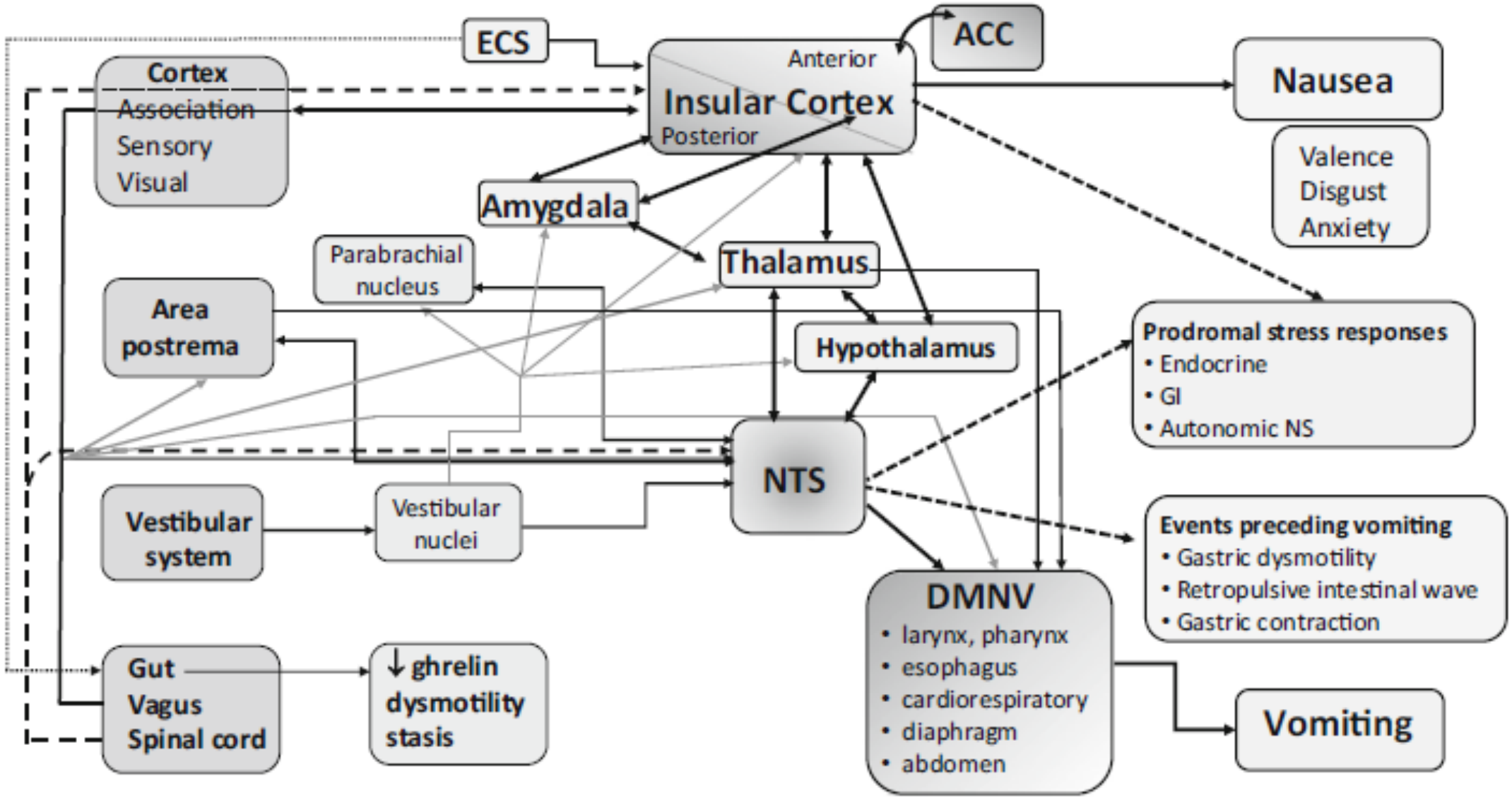
- Determinar correlación entre intensidad (ESAS) y la repercusión (QUAL-E) de los síntomas

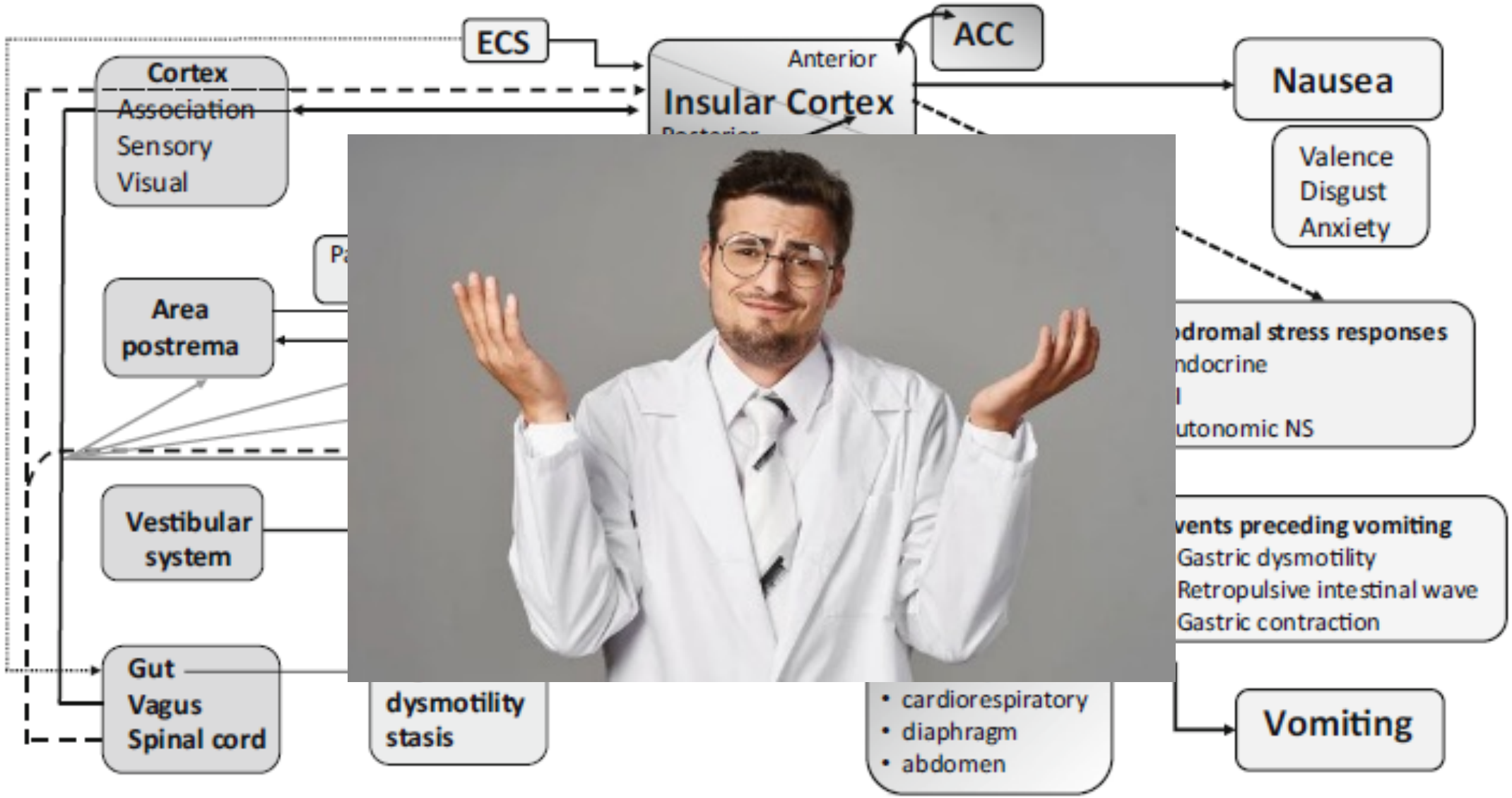
También podría explicar …



J Palliat Med. 2019 Oct;22(10):1252-1259

Fisiopatología


ECS
ACC
Cortex
Association
Sensory
Visual
Anterior
Insular Cortex
Posterior
Nausea
Valence
Disgust
Anxiety
Amygdala
Parabrachial nucleus
Thalamus
Area postrema
Hypothalamus
Prodromal stress responses
• Endocrine
• GI
• Autonomic NS
NTS
Vestibular system
Vestibular nuclei
Events preceding vomiting
• Gastric dysmotility
• Retropulsive intestinal wave
• Gastric contraction
DMNV
• larynx, pharynx
• esophagus
• cardiorespiratory
• diaphragm
• abdomen
Gut
Vagus
Spinal cord
↓ghrelin
dysmotility
stasis
Vomiting


ECS
ACC
Anterior
Insular Cortex
Cortex
Association
Sensory
Visual
Nausea
Valence
Disgust
Anxiety
Area postrema
dromal stress responses
ndocrine
utonomic NS
Vestibular system
vents preceding vomiting
Gastric dysmotility
Retropulsive intestinal wave
Gastric contraction
Gut
Vagus
Spinal cord
dysmotility
stasis
cardiorespiratory
diaphragm
abdomen
Vomiting

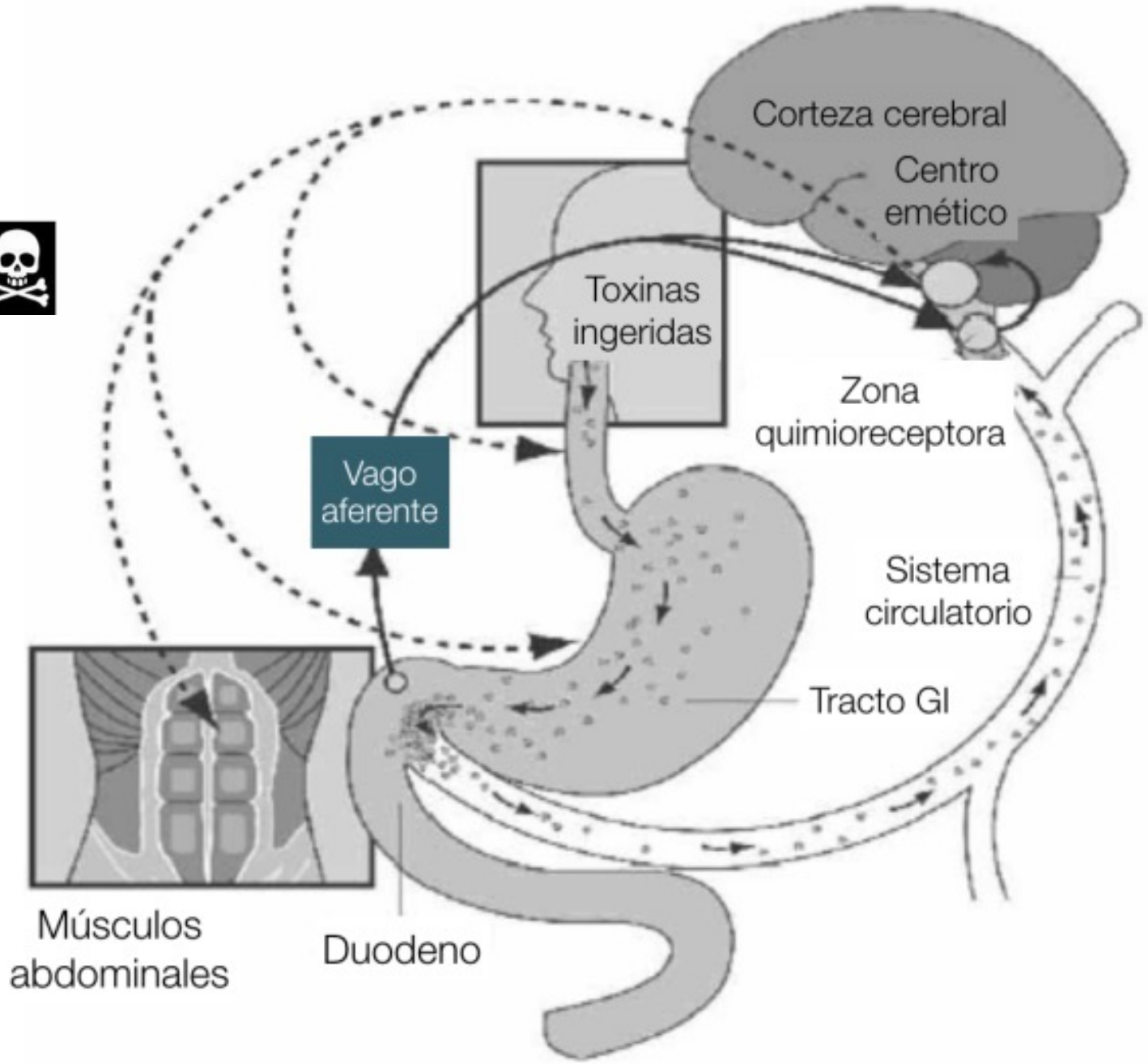
Fisiopatología

Rol adaptativo
Defensa ante ingestión de toxinas

Principales centinelas:
-1° Línea: **Mucosa Gastrointestinal**
-2° Línea: **SNC - Zona Gatillo** QR

Centro del Vómito coordina la **respuesta refleja** para impedir la absorción de las sustancias nocivas

En enfermedades avanzadas pierde el rol adaptativo





VESTIBULAR
Cinetosis, Vértigo

H1, M

CORTICAL
HEC, daño directo, Síntomas severos

Ganglios de la base
Estructuras Corticales



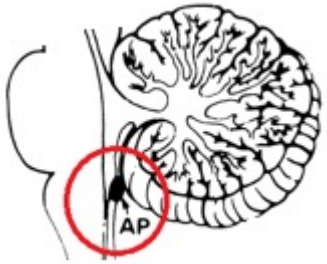
ZONA GATILLO (A. Postrema)
Fármacos, Alt. Metabólicas, Toxinas bacterianas, mediadores inflamatorios, Hormonas

D2
5HT3

Centro del Vómito
NK1

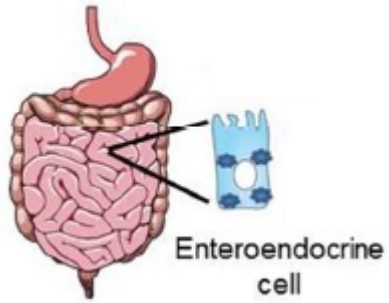
N. Tracto Solitario

N. Dorsal del Vago



5 HT3

PERIFÉRICA (N. Vago)
Mucosa GI
(Otras vísceras)



Reflejo Motor: Coordina actividad motora tracto GI, diafragma y musc abdominales.
Respuesta neurovegetativa



Enfrentamiento Clínico



Náuseas/Vómitos – Enfrentamiento clínico

- Pesquisa y caracterización del síntoma
- Determinar mecanismo fisiopatológico (Receptores involucrados)
- Estrategia terapéutica según etiología
- Tratamiento farmacológico específico

Náuseas/Vómitos – Caracterización

- Patrón:
  - Vómitos cuantiosos, infrecuentes, alivian náuseas → **Obstrucción Intestinal**
  - Vómitos de menor cuantía, postprandiales, ausencia bilis → **Estasis Gástrico**

- Síntomas asociados
  - Constipación → **Ileo – Obstrucción Intestinal**
  - Saciedad precoz → **Estasis Gástrico** (fármacos, ascitis, hepatomegalia,etc)
  - Vértigo/Asociado a movimiento → **Disfunción Vestibular**
  - Predominio matutino/Cefalea/Sínt. Neurológicos → **Hipertensión Endocranéana**
  - Poliuria/Polidipsia → **Hiperglicemia – Hiper Ca – Insuf. SSRR**
  - Compromiso conciencia → **Uremia – Hipo Na – Hipertensión Endocranéana**

Náuseas/Vómitos – Etiología

Mecanismo Fisiopatológico	Causas Generales	Causas Específicas
Zona Gatillo	Fármacos Metabólicos Toxinas	Opioides, QT, ATB, ISRS. Falla Renal/Hepática, ↑Ca, ↓Na Bacterianas, Productos tumorales
Vía Periférica	**Alt. Vaciamiento Gástrico:** Fármacos Ascitis, Hepatomegalia, Disfunción autonómica, Infiltración tumoral	Opioides, Anticolinérgicos
	Daño tubo digestivo Fármacos (Irritativos) Constipación, OIM (distención)	QT/RT, Corticoides, AINES, IRSS, ATB
Vestibular	Fármacos Vértigo	Opioides
Cortical	Hipertensión Endocranéana Infiltración meníngea, RT	Tumor intracraneal, HIC
	Ansiedad o dolor severo	

Recomendaciones de manejo según etiología

- N y V asociados al tratamiento oncológico (QT/RT)
- N y V asociados a opioides
- N y V asociados a obstrucción intestinal maligna
- N y V en cáncer avanzado no asociado a tratamiento oncológico

Recomendaciones sobre uso de antieméticos en náuseas y vómitos inducidos por QT

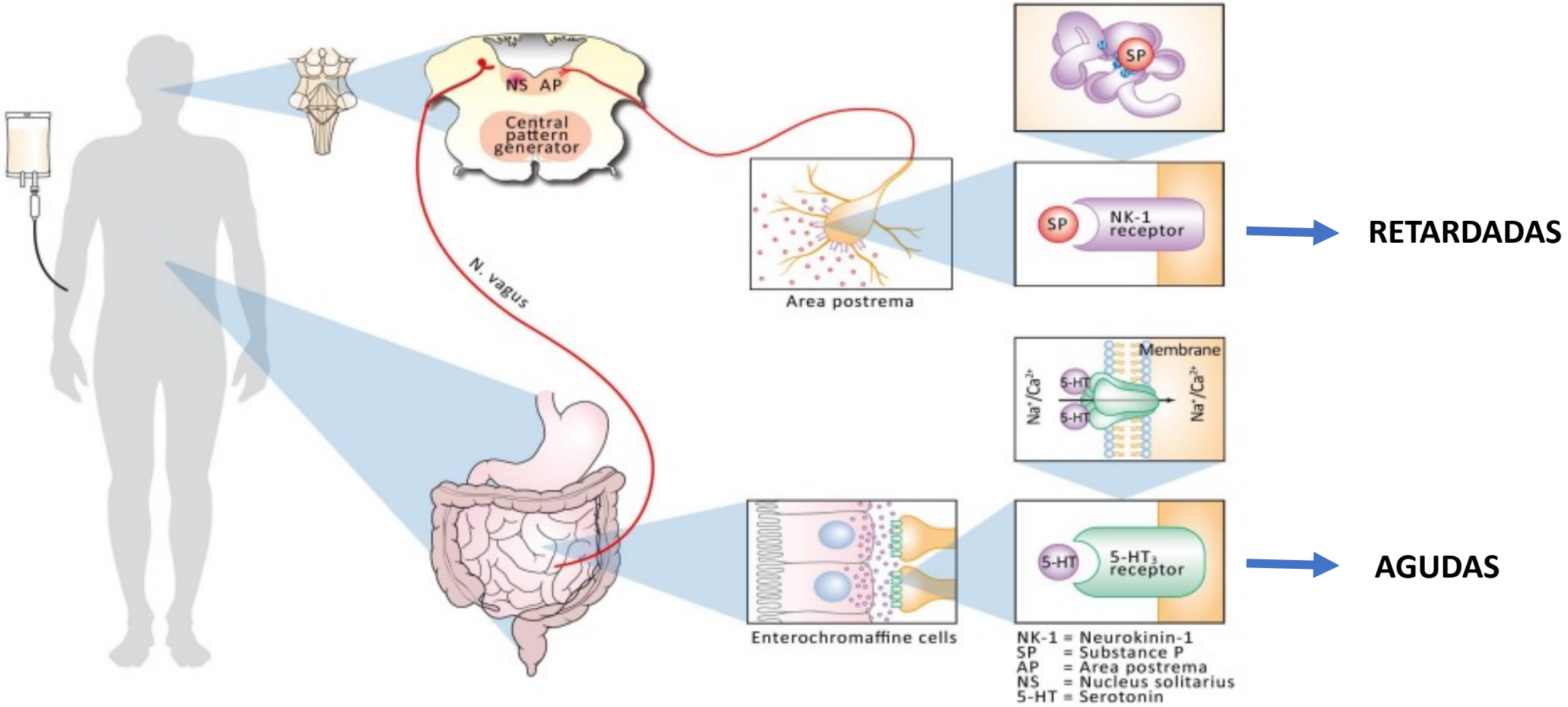






- Recomendaciones sobre la prevención y el tratamiento de NVQT
- Se basan en el riesgo emético específico de las diferentes QT
- Adherencia a estas recomendaciones mejora los resultados clínicos

Náuseas y Vómitos por QT – Fisiopatología



Esquemas de prevención y tratamiento NVQT

Emetic Risk Group	Antiemetics						
High Non-AC	5-HT_3	+	DEX	+	NK1	+	(OLA)*
High AC	5-HT_3	+	DEX	+	NK1	+	(OLA)*
Carboplatin	5-HT_3	+	DEX	+	NK1		
Moderate (Other than Carboplatin)	5-HT_3	+	DEX				
Low	5-HT_3	or	DEX	or	DOP		
Minimal	No routine prophylaxis						

Náuseas y Vómitos por Radioterapia

Emetic Risk level	Area of treatment	Antiemetic recommendation
High	Total body irradiation	Prophylaxis with 5-HT_3-RA + DEX
Moderate	Upper abdomen, craniospinal	Prophylaxis with 5-HT_3-RA + optional DEX
Low	Cranium,	Prophylaxis or rescue with DEX
	Head and neck, thorax region, pelvis	Prophylaxis or rescue with DEX, a dopamine RA, or a 5-HT_3-RA
Minimal	Extremities, breast	Rescue with DEX, a dopamine RA, or a 5-HT_3-RA

Ann Oncol 2016. 27:v119–v133

Náuseas por Opioides – Clínica

- Se presentan al **inicio** de la terapia o al **aumentar dosis**
- Desarrolla **tolerancia** (5° - 7° día)
- Puede presentarse por **acumulación de metabolitos tóxicos** (Ej: Falla Renal)
- Factores de riesgo individuales:
  - **Antecedente de náuseas por opioides**
  - >Edad
  - Cinetosis o vértigo
  - No fumador
- Limita significativamente la **adherencia tratamiento**

J Am Assoc Nurse Pract. 2017 Nov;29(11):704-710.

Náuseas por Opioides – ¿Profilaxis?

No se recomienda en uso de antieméticos profilácticos al inicio de la terapia opioide en dolor oncológico (Recomendaciones MASCC)

En pacientes **que han presentado náuseas por opioides** podría usarse **Metoclopramida** al iniciar la terapia por algunos días

(Recomendaciones ASCO)

Support Care Cancer. 2021 Dec;29(12):8097-8107

J Clin Oncol. 2023 Feb 1;41(4):914-930

Náuseas por Opioides – Tratamiento

- Recomendaciones:
  - Educación previo a inicio de opioide
  - Respetar dosis de inicio y titulación
  - Manejo de constipación (Medidas no farmacológicas, laxantes y/o pro-quinético)

Manejo farmacológico (Recomendaciones MASCC)

- 1° línea: **Metoclopramida** (IIA) o Haloperidol (IIA)
- 2° línea: Olanzapina (IIB)

Support Care Cancer. 2021 Dec;29(12):8097-8107

Náuseas y Vómitos en Cáncer avanzado

- Prevalencia global en Cáncer: **20 – 30%**
- Prevalencia en fin de vida: **70%**

- **Etiología es multifactorial** y puede involucrar todos los mecanismos fisiopatológicos conocidos: (Un importante rol ..)
  - **Disfunción autonómica** asociada a gastroparesia y alteraciones de la motilidad GI

- *A pesar de su alta prevalencia, la* ***evidencia científica de buena calidad acerca de su manejo es escasa***

Curr Treat Options Oncol. 2020 Feb 5;21(2):14

ORIGINAL ARTICLE

The nature of nausea: prevalence, etiology, and treatment in patients with advanced cancer not receiving antineoplastic treatment

- Cohorte prospectiva (821 pctes.)
- Pacientes con cáncer sólido metastásico
- Expectativa de vida > 2 semanas
- Sin QT ni Cx (4 semanas previas)
- Objetivo:
  - Determinar **prevalencia** de náuseas
  - Determinar **asociación con factores sociodemográficos y clínicos**
- Resultados:
  - **Prevalencia náuseas: 327/821 (46%)**
  - **Severidad del síntoma: 56% moderado o severo**

ORIGINAL ARTICLE

The nature of nausea: prevalence, etiology, and treatment in patients with advanced cancer not receiving antineoplastic treatment

- Factores asociados con presencia de náuseas:
  - Pacientes **Jóvenes** (p 0.019)
  - Pacientes **Mujeres** (p 0.030)
  - Diagnóstico de **Ca Ginecológico** (p 0.024) o **Ca Gástrico** (p 0.035)

- Se asoció con otros síntomas:
  - **Anorexia** (0.44, $p < 0.001$), **constipación** (0.26, $p < 0.001$), **dolor** (0.25 $p < 0.001$) y **fatiga** (0.22, $p < 0.001$)

- Se asoció con una **disminución significativa en la calidad de vida**

Support Care Cancer. 2019 Aug;27(8):3071-3080

N y V en Cáncer avanzado – Tratamiento

<u>Primera línea</u>:

Metoclopramida (IIA)

Haloperidol (IIA)

<u>Segunda línea</u>:

Olanzapina (IIB)

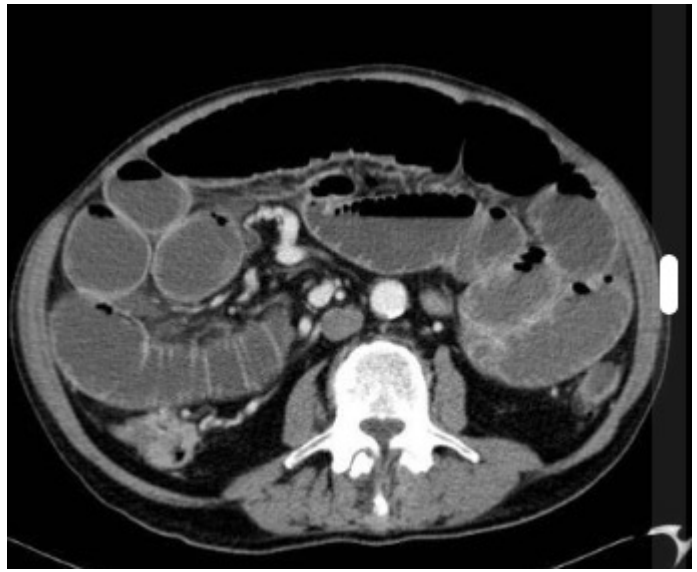


MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline. Support Care Cancer. 2021 Dec;29(12):8097-8107

Náuseas por Obstrucción Intestinal Maligna (OIM)

- La OIM se presenta en un 10 – 25 % de los pacientes con neoplasias digestivas y hasta en un 50% de los pacientes con neoplasia ovárica
- Las náuseas y vómitos son manifestaciones clínicas cardinales
- Fisiopatológicamente mediados (predominantemente) por la vía periférica y zona gatillo





Náuseas por OIM – Tratamiento

- Recomendaciones:
  - **Octreotide** (análogo de somatostatina) puede reducir vómitos (I A)
  - **Buscapina** (anticolinérgico) es menos efectivo que Octreotide (III B)
  - **Metoclopramida** (antagosnista D2 y proquinético) puede ser efectivo en el manejo de náuseas, vómitos y en la restitución del tránsito intestinal (III B)
  - **Metoclopramida** debiera ser evitada en obstrucciones intestinales completas por riesgo de perforación (III B)
  - **Haloperidol** (antagonista D2) puede ser efectivo como antiemético, particularmente en OIM completas (IV B)
  - **Granisetron** (antagonista 5HT3) puede reducir náuseas y vómitos (III D)
  - **Olanzapina** puede reducir náuseas y vómitos (IV D)

MASCC multidisciplinary evidence-based recommendations for the management of malignant bowel obstruction in advanced cancerSupportive Care in Cancer (2022) 30:4711–4728

Tratamiento farmacológico





TECHNICAL PAPERS

The Prevention and Treatment of Motion Sickness I. Seasickness[1]

Leslie N. Gay and Paul E. Carliner[2]

Allergy Clinic, Medical Department, Johns Hopkins Hospital and University, Baltimore

York. A placebo failed to relieve 14 men in compartment 4-F, but these men obtained complete relief ½ hr after Dramamine was substituted for a placebo. Nineteen men who developed symptoms (nausea and dizziness) 3 hr or more after the transport left New York were relieved by a placebo. These men required no medication during the last seven days of the voyage to Bremerhaven. Among 881 men who occupied other compartments on the trans-

- Evaluó la efectividad del Dimenhidrinato (Anti-histamínico 1°G) en "mareos de mar" (Cinetosis) como prevención y tratamiento.
- 485 soldados en un "agitado viaje" cruzando el Atlántico

Science. 1949 Apr 8;109(2832):359

Tratamiento farmacológico específico

- Antagonistas receptores Dopaminérgicos (D2)
  - Metoclopramida (además efecto 5HT4), Domperidona, Haloperidol, Olanzapina
- Antagonistas receptores 5-HT3
  - Ondansetron, Granisetron, Palonosetron
- Antagonistas receptores NK-1
  - Aprepitant, Fosaprepitant, Netupitant
- Corticoides
  - Dexametasona



VESTIBULAR
Cinetosis, Vértigo

H1, M

Difenidol

CORTICAL
HEC, daño directo, Síntomas severos

Dexametasona

Ganglios de la base
Estructuras Corticales



ZONA GATILLO (A. Postrema)
Fármacos, Alt. Metabólicas, Toxinas bacterianas, mediadores inflamatorios, Hormonas

Metoclopramida

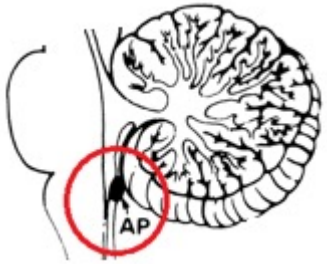
D2

5HT3

Centro del Vómito
NK1

N. Tracto Solitario

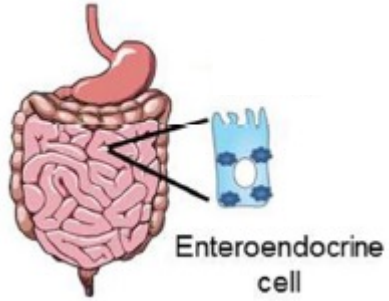
N. Dorsal del Vago



Ondansetron

5 HT3

PERIFÉRICA (N. Vago)
Mucosa GI
(Otras vísceras)



Reflejo Motor: Coordina actividad motora tracto GI, diafragma y musc abdominales.
Respuesta neurovegetativa



Mensajes finales

- Las náuseas son un síntoma **multidimensional** que afecta significativamente la **calidad de vida**

- Una **evaluación clínica exhaustiva** es necesaria para definir **posibles etiologías**

- El **manejo farmacológico** debe orientarse según el **mecanismo fisiopatológico** involucrado y en **guías clínicas basadas en la evidencia**