



FÁRMACOS ANTIEMÉTICOS Y EMBARAZO.

Agustina De Santis, Stephanie Viroga

La emesis es un proceso complejo coordinado a nivel del sistema nervioso central y forma parte de un reflejo protector. La etiología de los vómitos puede ser muy variada desde condiciones fisiológicas como el embarazo, hasta enfermedades digestivas y sistémicas. Este proceso involucra receptores serotoninérgicos (5HT₃), dopaminérgicos (D₂), muscarínicos (M₁), de neurocinina (NK₁), cannabinoides, (CB₁) y opioides que interactúan con distintos estímulos emetizantes. Los fármacos antieméticos suprimen o alivian los vómitos y la sensación de náusea y se clasifican según el receptor con el cual interactúan. Metoclopramida, domperidona y ondansetrón son los más utilizados en nuestra población (1).

Durante el embarazo, las náuseas y los vómitos son síntomas frecuentes presentándose hasta en el 80% de las embarazadas durante el primer trimestre, sin embargo la frecuencia de hiperemesis gravídica es menor a 1%.

El tratamiento farmacológico sólo es necesario en una baja proporción de pacientes para evitar alteraciones hidroelectrolíticas (2,3).

A lo largo de los años se han sumado controversias con el uso de los fármacos antieméticos, entre los que se destacan: 1) su riesgo cardiovascular y potencial riesgo arritmogénico: conocido de larga data, compartido por los tres fármacos antieméticos, con múltiples alertas al respecto a nivel internacional; 2) la suspensión reciente (agosto 2019) de la comercialización de domperidona ampollas para su uso intravenoso en Uruguay, y 3) la reciente alerta de seguridad emitida por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) acerca de ondansetrón y su asociación con defectos orofaciales durante el primer trimestre del embarazo (4-6).

En esta reseña se detallan las propiedades farmacológicas y principales riesgos de los fármacos antieméticos, así como también recomendaciones a los profesionales sanitarios acerca de la prescripción de éstos durante el embarazo. En la tabla 1 se detallan las principales propiedades farmacológicas de los fármacos antieméticos mencionados.

Tabla 1. Principales características de los fármacos antieméticos utilizados en la población general y durante el embarazo.

	Domperidona	Metoclopramida	Ondansetrón	Doxilamina+ piridoxina
Mecanismo de acción	Antagonista D2 periférico.	Antagonista D2 central y periférico.	Antagonista 5-HT3 central y periférico.	Antihistamínico selectivo H1. Piridoxina: vitamina B6.
Indicaciones aprobadas	Alivio sintomático de náuseas y vómitos.	Prevención de náuseas y vómitos inducidos por QT y RT.	Náuseas y vómitos inducidos por QT citotóxica y RT Prevención y tto de náuseas y vómitos postoperatorios	Tto. sintomático de las náuseas y vómitos del embarazo cuando no hayan respondido al tto conservador.
FC	Buena absorción por vo. Metabolismo por CYP3A4, CYP1A2 y CYP2E1.	Buena absorción por vo. Metabolización por conjugación. Se excreta 40% por vía renal sin cambios.	Amplia absorción vía oral. Metabolismo por CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2.	Buena absorción por vo. Atraviesa la BHE. Se metaboliza a nivel hepático y se excreta por vía renal.

Comp: comprimidos. Soln: solución. Amp: ampollas. QT: quimioterapia. RT: radioterapia. FC: farmacocinética. Tto: tratamiento. BHE: barrera hematoencefálica.

Domperidona es un antiemético antagonista de los receptores D2 aprobado por la AEMPS para el alivio sintomático de náuseas y vómitos (tanto en adultos como en niños), sensación de plenitud epigástrica, malestar abdominal alto y regurgitación del contenido gástrico en adultos. Entre sus efectos farmacológicos presenta actividad antiemética y efecto procinético moderado, estimula la secreción de prolactina a nivel hipofisario.

Algunos de sus efectos adversos son sequedad de boca, diarrea, somnolencia, cefalea y prurito. Debido al aumento de prolactina que genera, puede causar galactorrea, esto conlleva a que domperidona frecuentemente sea utilizado como galactogogo en mujeres, configurando un uso *off label* y que expone a las pacientes a potenciales efectos adversos. Presenta menos efectos extrapiramidales que metoclopramida, por su menor pasaje a través de la barrera hematoencefálica (1).

Existe una incidencia de arritmias ventriculares graves, como *torsade de pointes* incluida la muerte súbita cardíaca con su uso, especialmente en personas mayores de 60 años y en dosis superiores a 30 mg/día.

En cuanto a su uso durante el embarazo no se encontraron estudios clínicos que evaluaran eficacia y seguridad de domperidona en el tratamiento de las náuseas y vómitos en pacientes embarazadas, así como tampoco notificaciones de efectos adversos. No se han reportado efectos adversos de domperidona durante la lactancia. Según e-lactancia (que es un proyecto de la Asociación para la Promoción e Investigación científica y cultural de la

Lactancia Materna), diversas sociedades científicas y expertos, consideran seguro y compatible el uso de domperidona, pero desaconsejan su uso como galactogogo. En cuanto a esto último la FDA (Food and Drug Administration, de sus siglas en inglés) emitió una alerta acerca del uso de domperidona para estimular la lactancia por el riesgo de efectos adversos (7, 8).

Un estudio retrospectivo realizado en puérperas con un nacimiento vivo entre el 1° de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2011 en Canadá tuvo por objetivo evaluar la asociación entre el uso de domperidona (usada comúnmente como galactogogo) y el riesgo de arritmias ventriculares y mortalidad por todas las causas durante el período postparto. La población en estudio fue de 225.532 mujeres con 320.351 nacidos vivos. Se identificaron 21 hospitalizaciones por arritmia ventricular, y una muerte a los 6 meses postparto que no fue analizada. El riesgo de hospitalización por arritmia ventricular fue aproximadamente el doble en las mujeres expuestas a domperidona pero los resultados no fueron estadísticamente significativos (HR = 2.25, 95%CI 0.84-6.01) (9).

Metoclopramida actúa como agonista del receptor 5HT₄, y como antagonista de los receptores 5HT₃ a nivel central, y D₂. También sensibiliza los receptores muscarínicos del músculo liso. Sus efectos farmacológicos se limitan en gran parte al tubo digestivo superior, donde aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y estimula las contracciones antrales y del intestino delgado. Está indicada en adultos para prevención de náuseas y vómitos retardados inducidos por quimioterapia, prevención de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia y tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, incluyendo los inducidos por migraña aguda. El principal efecto adverso de metoclopramida son sus efectos extrapiramidales: las distonías, que suelen aparecer de forma aguda después de la administración intravenosa y los síntomas tipo Parkinson que pueden aparecer varias semanas después del inicio de la terapia. Dichos efectos suelen ocurrir con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes y en dosis más altas. Metoclopramida también puede causar galactorrea. Según e-lactancia, metoclopramida es de riesgo muy bajo para la lactancia, y menciona que pueden verse efectos extrapiramidales y depresión a dosis altas y con su uso prolongado (10), si bien algunos autores no lo recomiendan justamente por estos efectos neurológicos potenciales.

Un estudio prospectivo que involucró 125 embarazadas no mostró mayor riesgo de malformaciones, aborto espontáneo o bajo peso al nacer (11). Otro estudio comparó 309 embarazadas expuestas a metoclopramida con 13327 controles no expuestas, no evidenciándose mayor riesgo de malformaciones fetales OR 1,11; IC95%: 0,6-2,1; bajo peso al nacer OR 1.79; IC95%: 0,8-3,9 o parto pretérmino (OR 1,02; IC95: 0,6-1,7) (12).

En 2009 se publicó otro estudio retrospectivo con mayor número de pacientes expuestas, que incluyó 3458 nacimientos de embarazadas que recibieron metoclopramida antes de la semana 13 de gestación. No se evidenciaron diferencias en el riesgo de malformaciones mayores y menores, parto pretérmino, muerte perinatal, bajo peso y APGAR menor a 7 (13). Si bien metoclopramida en el tratamiento de náuseas y vómitos durante la gestación no constituye una indicación aprobada, es un antiemético ampliamente utilizado en esta situación clínica.

Ondansetrón es un antiemético que, a diferencia de domperidona y metoclopramida, se caracteriza por bloquear selectivamente receptores 5-HT₃, sin afectar los receptores D₂, muscarínicos ni histamínicos, de ahí que su eficacia antiemética se evidencie en situaciones

en las que el mecanismo del vómito implica la transmisión serotoninérgica (quimioterapia, radioterapia, hiperémesis gravídica, vómitos postoperatorios, uremia) (1)

Está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia en adultos y en niños mayores de 6 meses, y en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en adultos y en niños a partir del mes de edad.

La reacción adversa más frecuente asociada con su uso es la cefalea, con una incidencia de 10 a 40%. Otros de sus efectos adversos son rubor facial, diarrea y estreñimiento. Un efecto adverso raro pero grave son las reacciones extrapiramidales (tales como crisis oculógiras/reacciones distónicas) y prolongación del intervalo QT y arritmias como *torsade de pointes* la cual comparte con los otros antieméticos (1).

En los últimos años se han emitido numerosas alertas de seguridad, en 2011 y 2012 la FDA y la AEMPS notificó acerca del riesgo de prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes* en pacientes con alto riesgo con su administración intravenosa. Este efecto se evidenciaba a dosis altas (32 mg) y por vía intravenosa (14,15).

En cuanto a su uso durante la lactancia, e-lactancia lo considera de riesgo muy bajo y es el antiemético de elección (16).

En septiembre de este año surge una alerta de la AEMPS sobre el riesgo de defectos de cierre orofacial con el uso de ondansetrón en el primer trimestre de embarazo (17).

En su ficha técnica se aclara que no se ha establecido la seguridad del uso de este antiemético durante el embarazo y que por lo tanto este no se encuentra recomendado. La alerta emitida surge a partir de resultados de dos estudios clínicos que evidenciaron un aumento del riesgo de malformaciones orofaciales en hijos de pacientes que recibieron ondansetrón durante el embarazo (18). El primero es un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó 1816414 embarazadas de las cuales 88467 estuvieron expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre. El riesgo de paladar hendido entre los hijos de las pacientes expuestas fue de 14 cada 10.000 (IC 95% 11.6-16.5) vs. 11.1 cada 10.000 (IC 95% 10.6-11.6) no expuestas. También se evidenció un potencial aumento de malformaciones cardíacas asociadas al uso de ondansetrón, defectos ventriculares septales (RR 1.14 IC95% 1.04-1.27) y defectos septales atriales (RR 1.37 IC95% 1.19-1.57) (19). El otro estudio de casos-controles evaluó el riesgo de defectos estructurales específicos asociados a la exposición a ondansetrón en el primer trimestre del embarazo en 864083 gestantes entre 2000 y 2014. Esta exposición se asoció a un aumento significativo del riesgo de defectos cardíacos específicos principalmente para defectos septales atriales (OR 1.62, IC95% 1.43-1.84) y septales atrioventriculares (OR 2.68, IC95% 1.61-4.47). Los resultados mostraron además que la exposición en primer trimestre aumentaron otros defectos circulatorios, hernias diafragmáticas y anomalías renales (20).

En suma en hijos de madres que recibieron ondansetrón durante el primer trimestre existe un aumento de defectos orofaciales, no siendo concluyente la evidencia en cuanto a malformaciones cardíacas.

Doxilamina + piridoxina, es una combinación a dosis fija (CDF) de doxilamina, un antihistamínico derivado de la etanolamina, con actividad antagonista competitiva, reversible e inespecífica de los receptores de histamina H1, y piridoxina vitamina B6.

Dicha combinación se encuentra indicada en adultos para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos del embarazo cuando no hayan respondido al tratamiento conservador. No ha sido estudiada en caso de hiperémesis gravídica.

Doxilamina es una etanolamina perteneciente a la primera generación de antihistamínicos, con acción antimuscarínica y con mínimos efectos gastrointestinales. Posee actividad antiemética y antialérgica significativa y su efecto sedante se debe a su elevada afinidad con los receptores H1 a nivel central, y a su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

Piridoxina, piridoxal y la piridoxamina son compuestos naturales con las mismas propiedades biológicas, y por lo tanto, a todos se les conoce colectivamente como vitamina B6. Participa en al menos 100 reacciones metabólicas en el organismo como coenzima.

En 1956 se comercializa en Estados Unidos (EE.UU) bajo la marca comercial Bendectin[®], elaborada por el laboratorio Marion Merrell Dow. Su uso se popularizó en los EE.UU y diversos estudios, reportaron que hasta 40% de las mujeres embarazadas en el primer trimestre entre 1970 y 1980 utilizaban dicho medicamento. A fines de 1983 secundario a una serie de demandas por su asociación con el desarrollo de malformaciones congénitas (deformidades de las extremidades, defectos cardíacos, hendiduras orales y malformaciones del tracto genital), el medicamento fue retirado voluntariamente del mercado por el laboratorio dado que bajaron notoriamente las ventas del mismo. En setiembre de 1980, el Comité Asesor de Medicamentos de Fertilidad y Salud Materna de la FDA revisó 13 estudios epidemiológicos, 11 de los cuales no demostraron asociación entre Bendectin[®] y un aumento del riesgo defectos al nacimiento, y 2 de ellos sugieren una débil asociación con defectos cardíacos y paladar hendido. El comité concluyó que no existía asociación entre Bendectin[®] y defectos al nacimiento, y recomendó prescribir dicho medicamento con la indicación precisa para náuseas y vómitos durante el embarazo que no hayan aliviado con medidas conservadoras (21).

Dos meta-análisis de estudios observacionales de Bendectin[®] y efectos teratogénicos publicados luego de retirado el medicamento del mercado, concluyeron de manera similar de que Bendectin[®] no era teratogénico (22,23).

Tampoco se identificó un descenso en la incidencia de defectos al nacimiento luego de su retirada, según el Birth Defect Monitoring Program of the Centers for Disease Control and Prevention (Programa de Monitoreo de Defectos de Nacimiento de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) entre 1985 y 1987 lo cual hace inconsistente su asociación como agente teratogénico ya que se utilizaba ampliamente (24).

La FDA en 2013 aprueba Diclegis[®] con la misma CDF que Bendectin[®], basado en un estudio de eficacia y seguridad randomizado, controlado con placebo, doble ciego en donde no se observó teratogenicidad (25).

Para la lactancia según la página e-lactancia, se lo considera de riesgo alto, principalmente por el componente doxilamina dado que está presente en la leche materna en cantidades significativas y puede ocasionar sedación en el lactante (26). En Uruguay se comercializa la CDF de doxilamina + piridoxina bajo la marca comercial Dopirin[®].

En suma, en la selección de un antiemético para su uso en el embarazo deben considerarse diversos aspectos, el primero es valorar la necesidad de tratamiento frente a un síntoma fisiológico del primer trimestre o una eventual situación patológica como la hiperemesis gravídica. Frente a la necesidad terapéutica de un antiemético, se debe conocer su eficacia en esta población y balancear esto con los potenciales riesgos maternos fetales y neonatales. Ninguno está formalmente indicado en la hiperemesis gravídica pero se siguen los mismos criterios de selección de antieméticos que para el tratamiento de los vómitos.

Frente al conocido riesgo cardiovascular de los antieméticos, no existe evidencia en el embarazo, pero debe recordarse las constantes limitantes de la evidencia en esta población y por lo tanto no olvidar este riesgo y tener en cuenta las recomendaciones habituales para disminuir el mismo, como en la población general.

Considerando cada antiemético, domperidona cuenta con poca evidencia en el embarazo y no es mencionada en guías internacionales. Su riesgo cardiovascular de arritmias se evidenció cuando se utiliza como galactogogo, una indicación fuera del prospecto. Las opciones de primera línea como tratamiento farmacológico de las náuseas y vómitos del embarazo en diferentes guías, son los antihistamínicos solos como doxilamina o combinados con piridoxina, y metoclopramida y ondansetrón en un escalón siguiente. Existe evidencia tanto que metoclopramida y doxilamina+piridoxina no producen efectos teratogénicos, pero para ondansetrón esto es controvertido, ya que si bien la evidencia es aún reciente, es recomendable evitar su uso en el primer trimestre por riesgos de malformaciones.

Bibliografía:

1. Flórez J, Esplugues J. Farmacología de la motilidad gastrointestinal. En: Flórez J. Farmacología Humana. 6ta edición, 2014.
2. Viroga S, López M, Tamosiunas G. Seguridad de los medicamentos gastrointestinales en el embarazo. Arch Med Interna 2013; 35(2):49-54
3. Gutiérrez-Castrellón P, Mora-Magaña I, Díaz-García L, et al. Revisión sistemática de la seguridad y eficacia de la combinación de doxilamina + piridoxina para el tratamiento de la náusea y el vómito durante el embarazo. Perinatol Reprod Hum 2012; 26 (4): 158-166.
4. Ondansetrón y embarazo: alerta de seguridad y recomendaciones de uso de antieméticos durante el embarazo. Noviembre 2019. Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/stories/Alerta_de_seguridad_Ondansetrón_compressed.pdf
5. Nota informativa. AEMPS. Marzo 2014. Domperidona y riesgo cardíaco: restricciones en las condiciones de autorización. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_04-2014-domperidona.pdf
6. EMA. Septiembre 2014. Restricciones de uso de los medicamentos que contienen domperidona. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/domperidone-article-31-referral-restrictions-use-domperidone-containing-medicines_es.pdf
7. E lactancia. Domperidona y lactancia. 30 de julio 2019. Disponible en: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/domperidone/product/>
8. FDA Talk Paper: FDA Warns Against Women Using Unapproved Drug, Domperidone, to Increase Milk Production. Junio 2004. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/fda-talk-paper-fda-warns-against-women-using-unapproved-drug-domperidone-increase-milk-production>
9. Smolina K, Mintzes B, Hanley G, Oberlander T, Morgan S. The association between domperidone and ventricular arrhythmia in the postpartum period. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 016;25(10):1210-1214.
10. E lactancia. Metoclopramida y lactancia. 27 agosto 2018. Disponible en: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/metoclopramide/product/>
11. Berkovitch M, Mazzotta P, Greenberg R, Elbirt D, Addis A, Schuler-Faccini L et al. Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. Am J Perinatol 2002;19:311-316
12. Sorensen H, Nielsen G, Christensen K, Tage-Jensen U, Ekbom A, Baron J. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. Br J Clin Pharmacol 2000;49:264-268.
13. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The Safety of Metoclopramide Use in the First Trimester of Pregnancy. N Engl J Med 2009; 360:2528-253.

14. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms may be associated with use of Zofran (ondansetron). 2011. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-may-be-associated-use-zofran-ondansetron>
15. Ondansetrón: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso. AEMPS. 2012. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_14-2012.pdf
16. E lactancia. Ondansetrón y lactancia. 2 de noviembre 2019. Disponible en: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/ondansetron/product/>
17. AEMPS. Ondansetrón: riesgo de defectos de cierre faciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano-3/seguridad-1/ondansetron-riesgo-de-defectos-de-cierre-orofaciales-labio-leporino-paladar-hendido-tras-su-uso-durante-el-primer-trimestre-del-embarazo/>
18. Ficha técnica ondansetrón Mylan 4mg, consultada AEMPS octubre 2019. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68215/68215_ft.pdf
19. Huybrechts KF et al. Association of Maternal First- Trimester Ondansetrón Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring.. JAMA 2018 18;320(23):2429-2437.
20. Zambelli-Weiner A et al. First trimester ondansetrón exposure and risk if Structural Birth Defects. *Reprod Toxicol* 2019 83: 14-20
21. Slaughter S, Hearn-Stokes R, van der Vlugt T, Joffe H. FDA Approval of Doxylamine–Pyridoxine Therapy for Use in Pregnancy. *N Engl J Med* 2014; 370:1081-1083
22. Einarson T, Leeder J, Koren G. A method for meta-analysis of epidemiological studies. *Drug Intell Clin Pharm* 1988;22:813-24.
23. McKeigue P, Lamm S, Linn S, Kutcher J. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology* 1994;50:27-37.
24. Kutcher J, Engle A, Firth J, Lamm S. Bendectin and birth defects. II: Ecological analyses. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:88-97
25. Koren G, Clark S, Hankins G, Caritis S, Umans J et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy; a randomized placebo controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 18;15:59. doi: 10.1186/s12884-015-0488-1.
26. E lactancia. Doxilamina y lactancia. 1 de julio 2015. Disponible en: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/doxylamine/product/>