



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y
DISPOSITIVOS MÉDICOS
CECMED
COMUNICACIÓN DE RIESGO No. 04/2023

ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE ONDANSETRÓN

El ondansetrón es un antiemético que actúa inhibiendo selectivamente los receptores 5-HT₃, a nivel central en la zona quimiorreceptora del área postrema y periférico en las aferencias vagales del tracto gastrointestinal alto. Se utiliza en la prevención y tratamiento de la náusea y vómito inducidos por la radioterapia y la quimioterapia citotóxicas, para reducir las náuseas y vómitos posterior a los procedimientos realizados en los niños que requieren sedación IV con ketamina; náusea aguda 'indiferenciada' en los adultos que son atendidos en los servicios de urgencias; reducción del riesgo de vómitos persistentes en niños con gastroenteritis; náuseas y vómitos durante el embarazo, puede reducir la frecuencia de los vómitos en pacientes con bulimia. Así mismo está indicado en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios en cirugía ginecológica. ¹

La reacción adversa más frecuente asociada al uso de ondansetrón es la cefalea, seguido en frecuencia de rubor facial y estreñimiento. Un efecto adverso raro pero grave son las reacciones extrapiramidales (crisis oculógiras/reacciones distónicas) y arritmias como *torsade de pointes* (efecto adverso que comparten otros antieméticos como domperidona y metoclopramida). ²

¹ Ondansetrón. Resumen de características del producto. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/file/3351/download?token=Z8j-vmb8>

² Ficha técnica ondansetrón Mylan 4mg, consultada AEMPs octubre 2019, disponible en : https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68215/68215_ft.pdf

Datos procedentes de la literatura y la notificación de sospechas de reacciones adversas muestran que también se prescribe, fuera de su indicación autorizada, para el tratamiento de la hiperémesis gravídica y de formas más leves de náuseas y vómitos asociados al embarazo. Por lo que en septiembre de 2019 surge una alerta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre el riesgo de defectos de cierre orofacial con el uso de ondansetrón en el primer trimestre de embarazo.³

Las náuseas y los vómitos en la etapa gestacional son síntomas frecuentes sobre todo durante el primer trimestre (hasta un 80 % de las embarazadas). La hiperemesis gravídica hace referencia a la presencia de náuseas y vómitos persistentes e incoercibles, sin causa orgánica presente, asociados con pérdida de peso (> 5% del peso corporal) y deshidratación siendo su incidencia menor al 1 %. La importancia del tratamiento de estos síntomas radica en que el período de mayor incidencia (8va-13ra semana de gestación) se superpone con el período de organogénesis fetal, razón por la cual muchas veces se opta por no tratarla.³

Con respecto al ondansetrón, su ficha técnica aclara que no se ha establecido la seguridad del uso de este antiemético durante el embarazo y que por lo tanto no se encuentra recomendado. El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), ha realizado una revisión del riesgo de malformaciones congénitas tras exposiciones durante el embarazo. Esta revisión se puso en marcha tras conocerse los resultados de dos estudios epidemiológicos de publicación reciente, los cuales sugieren un aumento de riesgo de defectos de cierre orofaciales y malformaciones cardíacas:⁴

- Un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó 1.816.414 embarazadas de las cuales 88.467 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 (95 % CI 11,6-16,5) vs. 11,1 cada 10 000 (95 % IC 10,6-11,6) no expuestas. También se evidenció un potencial aumento de malformaciones cardíacas asociadas al uso de

³ AEMPS. Nota Informativa Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ondansetrón: Riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo. Información para profesionales sanitarios. 12 de septiembre de 2019. 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/>

⁴ Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC). Revisión de seguridad de Ondansetrón. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting_en.pdf

ondansetrón, defectos ventriculares septales (RR 1,14 IC 1,04-1,27) y defectos septales atriales (RR 1,37 IC 1,19-1,57).⁵

- Un estudio de casos-contrroles que evaluó el riesgo de defectos estructurales específicos asociados a la exposición a ondansetrón en el primer trimestre del embarazo en 864.083 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 95 % IC 1,43-1,84) y septales atrioventriculares (OR: 2,68 95 % IC 1,61-4,47). Los resultados mostraron además que durante la exposición en el primer trimestre aumentaron otros defectos circulatorios, hernias diafragmáticas y anomalías renales.⁶

En la base de datos internacional de Farmacovigilancia, Vigiacces⁷ se han evidenciado 1 006 reportes de desórdenes congénitos, familiares o genéticos con el uso de ondansetrón en los últimos 25 años. De estas, 133 reacciones adversas notificadas corresponden a paladar hendido, 66 a labio leporino y 370 a cardiopatía congénita. La nota de la AEMPS concluye en su revisión que 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. A partir de esto se recomienda:³

- ondansetrón no está indicado para tratar náuseas y vómitos en mujeres embarazadas y debe evitarse su uso principalmente durante el primer trimestre de la gestación.
- la utilización de medidas anticonceptivas eficaces en pacientes en edad fértil que requieran tratamiento con ondansetrón.

En Nueva Zelanda, la agencia de medicamentos, Medsafe, ha informado de la incorporación de una advertencia en la información para prescribir, o ficha técnica, de los medicamentos con ondansetrón. Medsafe ha anunciado que las fichas técnicas de los medicamentos que contienen ondansetrón se están actualizando con información sobre el mayor riesgo de

⁵ Huybrechts KF et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. JAMA. 2018 Dec 18; 320 (23): 2429-2437. DOI: [10.1001/jama.2018.18307]

⁶ Zambelli-Weiner A et al. First Trimester Ondansetrón Exposure and Risk of Structural Birth Defects. Reprod Toxicol. 2019 Jan; 83: 14–20. DOI: [10.1016/j.reprotox.2018.10.010]

⁷ Vigiacces Uppsala Monitoring Centre. Disponible: <http://www.vigiaccess.org/>

defectos de la hendidura bucal, asociados con el uso del medicamento durante el primer trimestre en mujeres embarazadas. ⁸

A nivel de Latinoamérica, autoridades reguladoras como la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria de Paraguay (DNVS), ⁹ han emitido comunicados con medidas similares, donde se informa sobre el riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras el uso de ondansetrón durante el primer trimestre de embarazo. La DNVS recuerda a los profesionales de la salud NO administrar ondansetrón durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre y la necesidad de informar a todas las pacientes en edad fértil que requieran o se encuentren en tratamiento con ondansetrón, acerca del riesgo de este tipo de defectos, recomendándoles el uso de medidas anticonceptivas eficaces.

En el caso de la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (FDA), aunque esta agencia lo da como Categoría B de uso en el embarazo, no lo recomienda en embarazadas. Se debe realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento y considerar utilizar métodos anticonceptivos. Con base en la experiencia humana obtenida de estudios epidemiológicos, se sospecha que ondansetrón causa malformaciones bucofaciales si se administra durante el primer trimestre de embarazo, por lo que no debe utilizarse en este periodo. ^{10, 11}

En Cuba, el CECMED durante el 2019 emitió una Comunicación de riesgos ¹² que alerta de este problema a partir de la nota emitida por el PRAC. En el 2022, solo se han recibido en la Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia dos reportes de reacciones adversas al ondansetrón, ambos fueron erupción cutánea de intensidad moderada y ninguno fue utilizado en embarazadas.

⁸ Ondansetrón: riesgos potenciales de defectos congénitos en el paladar (hendiduras bucales). Panorama Actual Med. 2020; 44(438). Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/pam/actualidad/farmacovigilancia/ondansetron-riesgos-potenciales-de-defectos-congenitos-en-el-paladar-hendiduras-bucal/>

⁹ Boletín informativo - FV006/2020. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/dnvs/adjunto/10b620-6.BoletnInformativoFV006.2020ONDANSETRN.pdf>

¹⁰ Ondansetrón in Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations: A Systematic Review. Melissa Lavecchia, Radha Chari, Sandra Campbell, Sue Ross. 2018. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754832/>]

¹¹ Ondansetrón Use in Pregnancy and Birth Defects: A Systematic Review. Shaun D Carstairs. 2016. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27054939/>]

¹² ONDANSETRÓN: RIESGO DE DEFECTOS DE CIERRE OROFACIALES (LABIO LEPORINO, PALADAR HENDIDO) TRAS SU USO DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/file/7754/download?token=dgj0frnD>

Debido a la actualización de las reacciones adversas a este medicamento en esta población especial, debe mantenerse el seguimiento y la vigilancia de estos riesgos y no utilizar este producto fuera de sus condiciones de autorización. Se alerta a los profesionales sanitarios sobre la posible ocurrencia de estos efectos adversos y la necesidad de su reporte.

EL CECMED SOLICITA QUE ANTE LA DETECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS SE NOTIFIQUE AL CORREO: vigilancia@cecmecmed.cu o puede hacerlo en el siguiente enlace <https://ram.cecmecmed.cu/>

La Habana, Cuba. 28 febrero 2023

