



PASIÓN POR EDUCAR

**Nombre del alumno:**

Rudy Ángel Osvaldo Vázquez  
Zamorano

**Nombre del profesor:**

Agenor Abarca Espinosa

**Nombre del trabajo:**

“Resumen”

**Grado:** 6-º.

**Grupo:** “A”

Comitán de Domínguez Chiapas a 29/03/23

## Fármacos antieméticos y embarazo.

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 náuseas y se clasifican según el receptor con el cual interactúan. Metoclopramida, domperidona y ondansetrón son los más utilizados en nuestra población.

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 hiperémesis gravídica es menor al 1%.

El tratamiento farmacológico sólo es necesario en una baja proporción de pacientes para evitar alteraciones hidroelectrolíticas .

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 al 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.

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

	<b>Domperidona</b>	<b>metoclopramida</b>	<b>ondansetrón</b>	<b>Doxilamina+piridoxina</b>
<b>mecanismo de acción</b>	Antagonista D2 periférico.	Antagonista D2 central y periférico.	Antagonista 5-HT3 central y periférico.	Antihistamínico selectivo H1. Piridoxina: vitamina B6.
<b>indicaciones aprobadas</b>	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.
<b>FC</b>	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.

**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 secuelas de boca, diarrea, somnolencia, cefalea y prurito. Debido al aumento de prolactina que genera, puede causar galactorrea, esto conlleva a que domperidona frecuentemente sea utilizada como galactogogo en mujeres, configurando un uso fuera de etiqueta y que expone a los pacientes a posibles efectos adversos. Presenta menos efectos extrapiramidales que metoclopramida, por su menor pasaje a través de la barrera hematoencefálica.

Existe una incidencia de arritmias ventriculares graves, como torsade de pointes incluida la muerte súbita cardiaca 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 la 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 informado 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.

**Metoclopramida** actúa como agonista del receptor 5HT<sub>4</sub>, y como antagonista de los receptores 5HT<sub>3</sub> a nivel central, y D<sub>2</sub>. 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 indicado 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 ocurren con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes y en dosis más altas. La 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.

En 2009 se publicó otro estudio retrospectivo con mayor número de pacientes expuestos, 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.

**Ondansetrón** es un antiemético que, a diferencia de domperidona y metoclopramida, se caracteriza por bloquear selectivamente los receptores 5-HT<sub>3</sub>, sin afectar los receptores D<sub>2</sub>, 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).

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.

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

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 el embarazo (18). El primero es un estudio de cohortes retrospectivo que agregó 1816414 embarazadas de las cuales 88467 fueron expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre. El riesgo de paladar hendido entre los hijos de los pacientes expuestos 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 expuestos. También se evidencia un aumento potencial de malformaciones cardíacas asociadas al uso de ondansetrón, defectos ventriculares septales (RR 1,14 IC95% 1,04-1,27) y defectos septales auriculares (RR 1,37 IC95% 1,19-1,57) (19). El otro estudio de casos-controles evaluó el riesgo de defectos estructurales 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 significativo riesgo de defectos cardíacos específicos principalmente para defectos septales auriculares (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 defectos circulatorios, hernias diafragmáticas y otras anomalías renales (20). El otro estudio de casos-controles evaluó el riesgo de defectos estructurales 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 significativo riesgo de defectos cardíacos específicos principalmente para defectos septales auriculares (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 defectos circulatorios, hernias diafragmáticas y otras anomalías renales (20). El otro estudio de casos-controles evaluó el riesgo de defectos estructurales 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 significativo riesgo de defectos cardíacos específicos principalmente para defectos septales auriculares (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 defectos circulatorios, hernias diafragmáticas y otras anomalías renales (20). Esta exposición se asoció a un aumento significativo del riesgo de defectos cardíacos específicos principalmente para defectos septales auriculares (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 defectos circulatorios, hernias diafragmáticas y otras anomalías renales (20). Esta exposición se asoció a un aumento significativo del riesgo de defectos cardíacos específicos principalmente para defectos septales auriculares (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 defectos circulatorios, hernias diafragmáticas y otras 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, ya 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 como organismo 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 el 40% de las mujeres embarazadas en el primer trimestre entre 1970 y 1980 utilizaron 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 septiembre 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 de defectos al nacimiento, y 2 de ellos sugieren una débil asociación con defectos cardíacos y paladar hendido. El comité concluyó que no existió asociación entre Bendectin® y defectos al nacimiento, durante y fácilmente prescribir dicho medicamento con la indicación precisa para náuseas y vómitos del embarazo que no han aliviado con medidas conservadoras.

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.

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 enormemente (24).

La FDA en 2013 aprueba Diclegis® con la misma CDF que Bendectin®, basada en un estudio de eficacia y seguridad randomizado, controlado con placebo, doble ciego en donde no se demostró 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 diversos aspectos, el primero es evaluar la necesidad de tratamiento frente a un síntoma fisiológico del primer 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 equilibrar esto con los posibles 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.

Cada considerando antiemético, domperidona cuenta con poca evidencia en el embarazo y no es mencionado en guías internacionales. Su riesgo cardiovascular de arritmias se evidencia 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.

## **Clasificación**

Las siguientes clases de medicamentos se utilizan como monoterapia o en combinación para la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos:

- Antagonistas de los receptores de serotonina
- Glucocorticoides
- Anticolinérgicos
- Antagonistas de los receptores de neuroquinina
- Antagonistas de los receptores de dopamina
- Cannabinoides
- Antihistamínicos
- Antipsicóticos atípicos

## **Indicaciones generales**

- Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia: o Fase aguda (dentro de las 24 horas) o Fase tardía (2-5 día)
- Náuseas y vómitos inducidos por radiación
- Náuseas y vómitos posoperatorios
- Náuseas y vómitos relacionados con la migraña
- Náuseas y vómitos inducidos por opioides
- Gastroenteritis
- Gastroparesia
- Causas vestibulares de náuseas y vómitos
- Hiperemesis gravídica

## **Glucocorticoides**

### **Agentes**

- Dexametasona
- Metilprednisolona

### **Mecanismo de acción**

- Mecanismo exacto desconocido
- Inhiben la síntesis de prostaglandinas y disminuyen la inflamación peritumoral
- Interactúan con los receptores de glucocorticoides en el núcleo del tracto solitario y el área del postrema
- Aumentan la sensibilidad de los receptores 5-HT<sub>3</sub> cuando se combinan con bloqueadores de los receptores 5-HT<sub>3</sub>

### **Farmacocinética**

- La absorción depende de la vía de administración
- Ampliamente metabolizados en el hígado
- Excreción: renal

### **Indicaciones**

- Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia
- Náuseas y vómitos inducidos por radiación

- Náuseas y vómitos posoperatorios

## Efectos adversos

Los efectos multisistémicos incluyen (pero no se limitan a):

- Cardiovasculares: hipertensión
- Dermatológicos: estrías
- Endocrinológicos: diabetes mellitus, obesidad
- Gastrointestinales: dispepsia, úlceras
- Inmunosupresión
- Musculoesqueléticos: osteoporosis, aumento del riesgo de fracturas, osteonecrosis, miopatía
- Neuropsiquiátricos: psicosis, agitación, insomnio
- Oftalmológicos: glaucoma, cataratas

## Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los componentes del medicamento.
- Administración concurrente de vacunas vivas o vacunas vivas atenuadas
- Diabetes mellitus no controlada
- Hipertensión mal controlada
- Infecciones no controladas (virales, bacterianas, fúngicas)
- Glaucoma
- Osteoporosis
- Queratitis por herpes simple

## Anticolinérgicos

### Agente

Escopolamina (hioscina)

### Mecanismo de acción

Los anticolinérgicos inhiben los receptores muscarínicos acoplados a proteína G en el área del postrema y los núcleos vestibulares.

## Farmacocinética

- Parche transdérmico
- Metabolizado en el hígado
- Vida media: 9,5 horas
- Excreción: renal

## Indicaciones

Cinetosis, náuseas y vómitos debidos a enfermedades vestibulares

- Prevención de náuseas y vómitos posoperatorios

## Efectos adversos

- Xerostomía
- Visión borrosa
- Taquicardia
- Enrojecimiento de la piel
- Midriasis
- Retención urinaria

## Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al medicamento
- Alergia a los alcaloides de la belladona
- Glaucoma agudo de ángulo cerrado

## Antagonistas del Receptor de Neuroquinina

Agentes

- Aprepitant
- Rolapitant
- Fosaprepitant
- Netupitant (en combinación con palonosetrón)

## Mecanismo de acción

- Antagonistas del receptor NK1 (receptor de la sustancia P)
- Inhiben los receptores NK1 en el área del postrema, el núcleo del tracto solitario y los nervios aferentes viscerales.

## Farmacocinética

- Administrados oralmente, por vía intravenosa
- Fosaprepitant (parenteral) se convierte en aprepitant
- Media vida: o Aprepitant: aproximadamente 9-13 horas o Rolapitant: 7 días
- Metabolizados en el hígado a través del CYP3A4
- Excretados en orina y heces

## Indicaciones

Las indicaciones incluyen náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (eficaces para la emesis tardía)

## Efectos adversos

- Reacciones de hipersensibilidad
- Cefalea, mareos
- Somnolencia
- Elevación de aminotransferasas séricas
- Dolor abdominal
- Aprepitant: inhibición de la enzima CYP3A4
- Rolapitant: inhibición de la enzima CYP2D6

## Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al medicamento
- Embarazo
- Insuficiencia hepática grave
- Aprepitant interactúa con los sustratos de la enzima CYP3A4 (el riesgo varía según el medicamento):
  - o Contraindicado en combinación con pimozida, astemizol, cisaprida, ivabradina
  - o Precaución con warfarina, corticoides y benzodiazepinas

- Rolapitant: en combinación con sustratos del CYP2D6 con índice terapéutico estrecho (e.g., tioridazina, pimozida)

## Cannabinoides

### Agentes

- Dronabinol
- Nabilona (no disponible en los Estados Unidos)

### Mecanismo de acción

- Agonistas de los receptores de cannabinoides tipo B1 y B2 (CB1 y CB2)
- Los efectos provienen de la activación del receptor CB1 en el SNC que modula la liberación de neurotransmisores

### Farmacocinética

- Oral > 90% de absorción
- Metabolismo hepático
- Excreción: principalmente por heces

### Indicaciones

- Náuseas y vómitos refractarios inducidos por quimioterapia
- Anorexia asociada con el SIDA

### Efectos adversos

- Mareos, somnolencia, paranoia, euforia
- Exacerbación de la depresión, manía, esquizofrenia
- Hipotensión ortostática, taquicardia
- Convulsiones
- Dolor abdominal
- Síndrome de hiperémesis (asociado al consumo crónico de cannabis).

### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes

- Uso con productos que contienen disulfiram o metronidazol (dentro de las 2 semanas posteriores a la ingesta)
- Precaución en aquellos pacientes con antecedentes de abuso de sustancias.

#### REFERENCIAS:

1. [https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/boletin/boletin\\_antiemeticos\\_y\\_embarazo\\_1.pdf](https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/boletin/boletin_antiemeticos_y_embarazo_1.pdf)
2. <https://www.lecturio.com/es/concepts/antiemeticos/>