



PROTOCOLOS CONJUNTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA-ATENCIÓN ESPECIALIZADA PARA EL MANEJO DE MEDICAMENTOS

DIRECCIÓN TERRITORIAL DE CEUTA
GERENCIA DE ATENCIÓN SANITARIA

DIRECCIÓN DE ATENCIÓN ESPECIALIZADA – DIRECCIÓN DE ATENCIÓN PRIMARIA

PROTOCOLO DE USO RACIONAL DE ONDANSETRÓN

ÍNDICE:	Página
INTRODUCCIÓN	3
FISIOPATOLOGÍA DEL VÓMITO.....	4
INDICACIONES-POSOLOGÍA.....	5
USO FUERA DE FICHA TÉCNICA.....	8
Definición	8
Uso en pacientes pediátricos con gastroenteritis aguda	8
Uso en el embarazo y la hiperémesis gravídica	9
SEGURIDAD (nueva alerta 2019).....	10
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO	11
INTERACCIONES	12
ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS:.....	13
a) METOCLOPRAMIDA	13
b) DOMPERIDONA	14
c) CLEBOPRIDA	15
ANEXO I: INFORME FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN FUERA DE FICHA TÉCNICA	17

AUTORES:

Juan Carlos García de Paredes Esteban, Mohamedi Abdelkader Maanan, José Javier Querol Gutiérrez, Mariam Mohamed Haddu, David García Muñiz.

COMITÉ EDITORIAL:

Comisión Permanente del Uso Racional del Medicamento (Atención Primaria):

Mohamed Abdelkader Maanan, Juan Carlos G^a de Paredes Esteban, M^a Inés Peralta Martín, Yolanda González Ramos, Francisco de la Torre Pérez, Mariam Mohamed Haddu, Maissa Melehi el Assali, Amer Alami, María Inmaculada Guerrero Miralles, José Javier Querol Gutiérrez y Consuelo Sánchez García.

COORDINADOR:

Juan Carlos García de Paredes Esteban.



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
C/ Alcalá, 56 – 28014 Madrid
Periodicidad: Semestral
ISSN: 2660-8642 NIPO: 135-20-001-5
Catálogo de publicaciones de la Administración del Estado:
<http://cpape.mpr.gob.es>

INTRODUCCIÓN

La serotonina es el principal neurotransmisor responsable de la emesis tras la quimioterapia y la radioterapia. Los setrones son fármacos antagonistas potentes y selectivos de los receptores 5-HT₃. Se consideran antieméticos de elevado índice terapéutico y resultan muy efectivos en el tratamiento y prevención de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia. De hecho, sus indicaciones según ficha técnica se derivan de estas acciones farmacológicas.

En la actualidad se encuentran comercializados los principios activos ondansetrón, granisetrón, palonosetrón y palonosetrón en combinación con netupitant.

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	CARACTERÍSTICAS
- Ondansetrón	- Comprimido recubierto con película / Comprimido bucodispersable/ Liofilizado oral	- Oral	- Diagnóstico hospitalario
	- Solución inyectable	- Intravenoso	- Uso hospitalario
- Granisetrón	- Comprimido recubierto con película	- Oral	- Diagnóstico hospitalario
	- Solución inyectable	- Intravenoso	- Uso hospitalario
- Palonosetrón	- Solución inyectable	- Intravenoso	- Uso hospitalario
- Palonosetrón+netupitant	- Cápsula dura	- Oral	- Uso hospitalario

El motivo principal de la realización de este protocolo para el área de gestión sanitaria de Ceuta radica en el uso extendido principalmente fuera de ficha técnica del medicamento ondansetrón. Este protocolo pretende servir como documento de apoyo a los profesionales sanitarios, así como documento recordatorio de las condiciones a cumplir para su uso en aquellas situaciones en las que los setrones, y en especial ondansetrón, no se ajusten a las indicaciones establecidas en su ficha técnica.

FISIOPATOLOGÍA DEL VÓMITO ⁵⁻⁶

El reflejo del vómito puede ser considerado un mecanismo de protección frente a la ingestión de toxinas con la intención de que éstas se eliminen antes de poder ser absorbidas. Con frecuencia se ve precedido de una sensación desagradable que se presenta en la parte posterior de la garganta o el estómago y que se manifiesta a intervalos, a la cual denominamos náusea.

La alteración del ritmo gástrico es un mecanismo periférico subyacente a las náuseas por diversas causas. Las náuseas se correlacionan con un cambio en la actividad mioeléctrica gástrica normal de tres ciclos por minuto con una frecuencia aumentada (taquigástrica) o una frecuencia reducida (bradigástrica). La secreción de vasopresina precede a las náuseas cuando se inducen experimentalmente, y los niveles suprafisiológicos pueden causar disritmia y náuseas, pero la relación fisiológica normal de los factores endocrinos con la motilidad gástrica y los síntomas es indeterminada.

El vómito puede activarse mediante estímulos humorales o neuronales, o ambos. Existen múltiples vías aferentes y eferentes que inducen el vómito. Los siguientes son los componentes principales de estas vías:

- El área postrema, localizada en el cuarto ventrículo, la barrera hematoencefálica es especialmente permeable y sensible a estímulos procedentes tanto de la sangre como del líquido cefalorraquídeo. Del mismo modo que los opioides o los agonistas dopaminérgicos pueden inducir vómitos por este mecanismo, es probable que esta vía participe también en la génesis de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.
- Un área en la médula conocida como Núcleo Tracto Solitario (NTS) que puede servir como un generador de patrón central para el vómito. La información de factores humorales a través del área postrema y aferentes viscerales a través del nervio vago parece converger en este sitio.
- Otros estímulos (recuerdos, olores, sabores, visualizaciones, etc.) proceden de estructuras corticales, del aparato vestibular o de las amígdalas cerebrales. Varios neurotransmisores funcionan como mediadores, incluyendo la dopamina, la serotonina y la sustancia P. Por el contrario los endocannabinoides son un tipo de neurotransmisores con efecto antiemético.

Los cinco principales receptores de neurotransmisores que median el vómito son: receptor muscarínico M1, receptor de dopamina D2, receptor de histamina H1, receptor de 5-hidroxitriptamina (HT) -3 serotonina y receptor de la sustancia neuroquinina 1 (NK1).

La emesis va a estar influenciada tanto por los agentes quimioterápicos como por factores dependientes del propio paciente. Dentro de los factores dependientes del propio paciente, se han identificado ciertas características que influyen en el grado de emesis, y por ello es importante realizar una detallada anamnesis antes de iniciar el tratamiento, para detectar aquellos factores que pueden influir en los vómitos relacionados con el tratamiento.

Los factores más importantes son:

- ✓ Edad. Los pacientes jóvenes son más propensos a padecer episodios de emesis; además tienen más probabilidades de desarrollar reacciones distónicas relacionadas con fármacos antidopaminérgicos.
- ✓ Sexo. Por causas desconocidas, las mujeres tienen más riesgo de presentar vómitos relacionados con el tratamiento.
- ✓ Alteraciones psicológicas. Los pacientes que las padecen tienen más riesgo. La ansiedad durante la infusión favorece un aumento en el riesgo de la emesis.
- ✓ Alcoholismo. Diversos estudios retrospectivos y prospectivos han sugerido que los pacientes con historia de alcoholismo crónico tienen menor incidencia de vómitos. Sin embargo, no se han

establecido con solidez las diferencias bioquímicas y genéticas que expliquen estos factores de riesgo.

- ✓ Radioterapia concomitante, aumenta el riesgo de emesis.
- ✓ Antecedentes de tratamientos quimioterápicos previos, incrementan el riesgo de vómitos.
- ✓ Emesis durante el embarazo.
- ✓ Nivel de motivación.

INDICACIONES-POSOLOGÍA DE ONDANSETRÓN ¹⁻⁴

Indicaciones autorizadas según ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS):

Adultos
Tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia y para la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios (PONV).
Población pediátrica
Tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños a partir de 6 meses de edad y prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en niños a partir de 1 mes de edad.

Ondansetrón está clasificado como medicamento de **Diagnóstico Hospitalario** y sometido por tanto a visado de inspección para su dispensación mediante receta médica en Oficina de Farmacia.

Posología

Ondansetrón se puede administrar por vía rectal, oral (comprimidos o jarabe), vía intravenosa o intramuscular.

A) Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia:

Adultos:

El potencial emetógeno del tratamiento oncológico varía según las dosis y combinaciones de las pautas de quimioterapia y radioterapia utilizadas. La vía de administración y la posología de ondansetrón deben ser flexibles en un intervalo de 8-32 mg/día y se seleccionarán tal como se indica a continuación.

Quimioterapia y radioterapia emetógenas: en la mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia emetógenas se debe administrar 8 mg de ondansetrón en forma de inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) o inyección intramuscular, inmediatamente antes del tratamiento, seguida de la administración de 8 mg por vía oral cada 12 horas.

Quimioterapia altamente emetógena: se ha comprobado que la eficacia de ondansetrón es similar cuando se utiliza en las siguientes pautas posológicas durante las primeras 24 horas de quimioterapia:

- Una dosis única de 8 mg por inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) o intramuscular durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia.
- Una dosis de 8 mg por inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) o intramuscular durante 15 minutos seguida de otras dos dosis intravenosas o intramusculares de 8

mg tras un intervalo de 4 horas, o mediante una perfusión constante de 1 mg/hora durante un periodo de hasta 24 horas.

- Dosis de más de 8 mg y hasta un máximo de 16 mg diluidos en 50-100 ml de solución salina u otro líquido de perfusión compatible y perfundido durante no menos de 15 minutos inmediatamente antes de la quimioterapia.

No debe administrarse una dosis única superior a 16 mg por aumento dosis dependiente de riesgo de prolongación QT.

La selección del régimen posológico deberá determinarse en función de la intensidad del problema emetógeno. La eficacia de ondansetrón en la quimioterapia altamente emetógena puede potenciarse mediante la adición de una dosis única por vía intravenosa de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona administrada antes de la quimioterapia.

Como tratamiento preventivo de la emesis diferida o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento por vía oral o rectal con ondansetrón debería continuar hasta 5 días después de cada ciclo de tratamiento.

Población pediátrica:

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños ≥ 6 meses de edad y adolescentes:

La posología se puede calcular a partir de la Superficie Corporal (SC) o del peso, ver más adelante. En estudios clínicos pediátricos ondansetrón se administra por infusión intravenosa diluida en 25 a 50 ml de solución salina u otro fluido de perfusión compatible e infundido durante no menos de 15 minutos.

La posología basada en el peso da lugar a una dosis diaria total más elevada que la calculada a partir de la SC.

Hidrocloruro de ondansetrón debe diluirse en una solución de dextrosa al 5 %, en cloruro sódico al 0,9 % o en cualquier otra solución para perfusión compatible. La perfusión por vía intravenosa debe realizarse durante no menos de 15 min.

No hay datos procedentes de estudios clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón para la prevención de las náuseas y vómitos diferidos o prolongados inducidos por la quimioterapia ni tampoco en la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por la radioterapia en niños.

Posología según la SC:

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia, a una dosis intravenosa única de 5 mg/m². La dosis única intravenosa no debe superar los 8 mg.

La administración oral puede comenzar doce horas más tarde y puede continuar durante un periodo de hasta 5 días (Tabla 1).

La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis divididas) no debe superar la dosis en adultos de 32 mg.

Tabla 1: Posología según la SC en caso de quimioterapia: Niños ≥ 6 meses de edad y adolescentes

SC	Día 1 (a, b)	Días 2-6 (b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² vía intravenosa más 2 mg en jarabe después de 12 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
$\geq 0,6$ m ² a < 1,2 m ²	5 mg/m ² vía intravenosa más 4 mg en jarabe o comprimido después de 12 horas	4 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas
> 1,2 m ²	5 mg/m ² u 8 mg vía intravenosa más 8 mg en jarabe o comprimido después de 12 horas	8 mg jarabe o comprimido cada 12 horas

- a) La dosis intravenosa no debe superar los 8 mg.
- b) La dosis diaria total durante 24 horas (administrada en dosis separadas) no debe superar la dosis en adultos de 32 mg.

Posología según el peso corporal:

La posología basada en el peso da lugar a una dosis diaria total más elevada que la calculada a partir de la SC. Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia, a una dosis intravenosa única de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa única no debe exceder los 8 mg.

Se pueden administrar otras dos dosis intravenosas a intervalos de 4 horas. La administración oral puede comenzar 12 horas más tarde y puede continuar durante un periodo de hasta 5 días (Tabla 2).

Igualmente, la dosis total durante 24 horas no debe superar la dosis en adultos de 32 mg.

Tabla 2: Posología según el peso en caso de quimioterapia: Niños ≥ 6 meses de edad y adolescentes.

Peso	Día 1 (a, b)	Días 2-6 (b)
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg a i.v. intervalos de 4 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg a i.v. intervalos de 4 horas	4 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas

- a) La dosis intravenosa no debe superar los 8 mg.
- b) La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis separadas) no debe superar la dosis en adultos de 32 mg.

B) Náuseas y Vómitos Postoperatorios (PONV):

Adultos:

Para la prevención de PONV: se puede administrar como una sola dosis de 4 mg por vía intramuscular o mediante inyección intravenosa lenta en el momento de la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de PONV establecidos: se recomienda administrar una sola dosis de 4 mg por vía intramuscular o mediante inyección intravenosa.

Población pediátrica:

PONV en niños ≥ 1 mes de edad y adolescentes.

Para la prevención de PONV en pacientes pediátricos sometidos a cirugía con anestesia general, se puede administrar una dosis única de ondansetrón mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) con dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg antes, durante o después de la inducción de la anestesia. Para el tratamiento de PONV en pacientes pediátricos después de cirugía con anestesia general, se puede administrar la dosis descrita previamente.

No hay datos sobre el uso de ondansetrón inyectable para el tratamiento de los vómitos postoperatorios de niños menores de 2 años.

USO FUERA DE FICHA TÉCNICA

DEFINICIÓN

La ficha técnica de un medicamento es el documento oficial aprobado en nuestro país por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a propuesta de la compañía farmacéutica solicitante de la autorización de comercialización en el cual se recogen sus características técnicas, incluyendo las indicaciones y condiciones de uso.

Su estructura se ajusta a un modelo uniforme y proporciona información actualizada sobre diferentes aspectos del medicamento: indicaciones terapéuticas, posología y forma de administración, contraindicaciones, efectos adversos, precauciones para su empleo, interacciones con otros medicamentos y condiciones de conservación.

Las indicaciones y condiciones de uso recogidas en la ficha técnica se corresponden con aquellas estudiadas en la fase de investigación clínica del medicamento, y en las que la agencia reguladora que ha autorizado su comercialización garantiza un balance beneficio / riesgo favorable.

Según el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales en su artículo 13. En los requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en España, se establece que:

“La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre”.

El artículo 13 especifica que la utilización de medicamentos FFT tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de “alternativas terapéuticas autorizadas” para un determinado paciente.

Según el artículo 15, el médico responsable del tratamiento está obligado a:

- ✓ Justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento.
- ✓ Informar al paciente en términos comprensibles de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos, y obtener su consentimiento informado por escrito.
- ✓ Notificar las sospechas de reacciones adversas.
- ✓ Respetar, en su caso, las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario, en caso de que exista.

USO FUERA DE FICHA TÉCNICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON GASTROENTERITIS AGUDA⁸⁻¹⁰

En una revisión sistemática reciente publicada en 2016, se concluía que, en comparación con el placebo, la administración de ondansetrón para los vómitos en niños con un proceso de gastroenteritis aguda (GEA) podría mejorar la eficacia de la terapia de rehidratación oral, aunque se asoció, sin embargo, a un aumento de episodios de diarrea.

En la **GPC** de las sociedades “European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition” y “European Society for Pediatric Infectious Diseases” sobre el manejo de la GEA, actualizada en 2014, se plantea como recomendación que el ondansetrón, en las dosis utilizadas en los estudios disponibles y administrado por vía oral o intravenosa, puede ser eficaz en niños pequeños con vómi-

tos relacionados con GEA. Se añade, no obstante, que antes de hacer una recomendación final, es necesario clarificar la seguridad de este fármaco en los niños (debido a la advertencia de potenciales efectos cardíacos graves: prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma y de arritmia cardíaca, incluyendo Torsade de Pointes).

El **sumario de evidencia** de Uptodate sobre el manejo de la GEA viral indica que no se sugiere ondansetrón en el tratamiento de rutina de niños con GEA viral. Sin embargo, en aquellos niños con sospecha de gastroenteritis viral, deshidratación de leve a moderada y vómitos persistentes que interfieren con la terapia de rehidratación oral, se sugiere utilizarlo para facilitar la terapia de rehidratación oral (grado de recomendación 2B: recomendación débil; enfoques alternativos pueden ser mejores para algunos pacientes en algunas circunstancias). Los autores administran una sola dosis oral de ondansetrón 0,15 mg/kg (dosis máxima de 8 mg).

Se añade que el uso de ondansetrón también puede ser razonable para los niños con vómitos persistentes que aún no están deshidratados y que no se debería usar en niños con deshidratación severa porque estos requieren hidratación IV.

USO FUERA DE FICHA TÉCNICA EN EL EMBARAZO Y LA HIPERÉMESIS GRAVÍDICA¹¹⁻¹²

Se estima que alrededor del 80 % de las mujeres sufren náuseas y vómitos durante el embarazo. En general ocurren de manera leve y suelen resolverse hacia la semana 20 de gestación. Aproximadamente, en el 0,5-2 % de los casos pueden complicarse y derivar hacia una hiperémesis gravídica caracterizada por náuseas y vómitos en exceso, una pérdida de peso, desequilibrio electrolítico, deshidratación y cetosis. Esta afectación puede ser debilitante y dar lugar a complicaciones amenazantes para la vida, tanto de la madre como del feto y es una de las causas más frecuentes de hospitalización durante el embarazo.

La evidencia clínica sobre el tratamiento de la hiperémesis gravídica es muy limitada (Cochrane review, 2016) y, en la mayoría de los casos, se basa en estudios realizados con pacientes menos graves que presentan náuseas y vómitos en el embarazo. El tratamiento puede requerir hospitalización, reposición de electrolitos y fármacos antieméticos.

En el año 2016, el Colegio de Obstetricia y Ginecología del Reino Unido publicó la primera guía, acreditada por el NICE, sobre el diagnóstico y el tratamiento de las náuseas y los vómitos en el embarazo que incluye también el abordaje de la hiperémesis gravídica. En esta guía se establecía el uso de ondansetrón como una segunda línea en pacientes en los que los diversos tratamientos de primera línea no han sido eficaces e incluso después de metoclopramida, usada como segunda línea. Ya en esta guía se hace referencia a su uso tras el primer trimestre y siempre teniendo en cuenta su perfil de seguridad.

Recientemente, tras diversos estudios, se ha visto que en hijos de madres que recibieron ondansetrón durante el primer trimestre de embarazo, existe un ligero aumento de riesgo de defectos de cierre orofaciales y se emitieron recomendaciones oficiales desde la AEMPS acerca de su uso en el embarazo (ver apartado de seguridad).

SEGURIDAD¹³⁻¹⁶

Las reacciones adversas descritas como muy frecuentes ($>1/10$) fueron las cefaleas, como frecuentes ($>1/100$, $<1/10$), la sensación de enrojecimiento o calor y el estreñimiento, como poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$) las reacciones extrapiramidales, convulsiones, arritmias, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia, hipotensión, hipo y los aumentos asintomáticos en las pruebas de función hepática (observado frecuentemente en pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino).

Por otro lado, se describieron como reacciones raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$) las reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluyendo anafilaxia, y las reacciones visuales transitorias (por ejemplo visión borrosa) principalmente durante la administración intravenosa. Muy raramente ($<1/10.000$) se recibieron notificaciones de cambios transitorios en el ECG, incluyendo prolongación del intervalo QT, y ceguera transitoria, principalmente durante la administración intravenosa. La mayoría de los casos de ceguera comunicados se resolvieron en 20 minutos, y la mayoría de los pacientes habían recibido agentes quimioterápicos, que incluían cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria fueron comunicados como de origen cortical.

El pasado 12 de septiembre de 2019, la AEMPS publicó una nota informativa acerca del uso de ondansetrón y el **riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido)** en hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

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.

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:

- Huybrechts et al.: estudio de cohortes retrospectivo que incluyó 88.467 mujeres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre de la gestación comparándolas con 1.727.947 mujeres no expuestas. Se identificaron tres casos adicionales (14 versus 11) de defectos de cierre orofaciales por cada 10.000 nacimientos en la descendencia de las mujeres expuestas, relacionado principalmente con la aparición de casos de paladar hendido. No se observó incremento del riesgo de malformaciones cardíacas.
- Zambelli et al.: estudio retrospectivo de casos y controles anidados llevado a cabo en 864.083 parejas formadas por madres e hijos, de las cuales 76.330 mujeres recibieron ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo. El riesgo de anomalías cardíacas, principalmente defectos septales, fue superior en el grupo de niños de madres que recibieron ondansetrón durante el primer trimestre. No se observó incremento del riesgo de defectos de las hendiduras orofaciales.

Teniendo en cuenta los resultados de estos estudios, así como de otros disponibles, las conclusiones de esta revisión fueron las siguientes:

- ✓ En hijos de madres que recibieron ondansetrón durante el primer trimestre de embarazo existe un ligero aumento de riesgo de defectos de cierre orofaciales.
- ✓ Los resultados del conjunto de estudios disponibles no son concluyentes sobre el riesgo de malformaciones cardíacas debido a la inconsistencia de los resultados y a la heterogeneidad de los diversos estudios.

Con la publicación de esta nota, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que:

- ***Ondansetrón no está indicado para tratar a mujeres embarazadas y este uso debe de evitarse especialmente durante el primer trimestre de la gestación.***
- ***Es importante informar a todas las pacientes que estando en edad fértil requieran/se encuentren en tratamiento con ondansetrón, acerca del riesgo de defectos de cierre orofaciales en caso de administración durante el primer trimestre del embarazo, recomendándoles el uso de medidas anticonceptivas eficaces.***

Asimismo, está previsto evaluar el riesgo de malformaciones congénitas asociado a la administración durante el embarazo del resto de principios activos pertenecientes al grupo de ondansetrón (antagonistas de los receptores de serotonina 5HT₃).

Recordar también la nota informativa acerca del uso de ondansetrón publicada por la AEMPS en el año 2012: **“Ondansetrón: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso”** (ver siguiente apartado).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Los episodios respiratorios requieren tratamiento sintomático y se les deberá prestar una atención especial como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dosis dependiente. Además, se han dado casos de post-comercialización de Torsade de Pointes en pacientes tratados con ondansetrón. Evitar ondansetrón en pacientes con síndrome QT largo congénito. Ondansetrón debe administrarse con precaución a los pacientes que tienen o pueden desarrollar la prolongación del QTc, incluyendo a los pacientes con anomalías de electrolitos, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, con síndrome QT largo congénito, o pacientes que están tomando otros medicamentos que conducen a la prolongación de QT o producen trastornos electrolíticos. Por lo tanto, debe tenerse precaución en pacientes con alteraciones de ritmo o conducción cardíacas, en pacientes tratados con agentes antiarrítmicos o agentes de bloqueo beta-adrenérgicos y en pacientes con alteraciones de electrolitos importantes.

Debe corregirse la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de la administración de ondansetrón.

Se han observado informes post-comercialización que describen pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo los inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos (IRSS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina selectivos (IRNS)). Si el tratamiento con ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja una vigilancia adecuada del paciente.

Ondansetrón prolonga el tiempo de tránsito en el intestino grueso, por lo que los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser monitorizados después de la administración.

En pacientes sometidos a una intervención quirúrgica adenoamigdaliana, la prevención de las náuseas y los vómitos con ondansetrón puede enmascarar una hemorragia oculta. Por lo tanto, deberá hacerse un seguimiento estrecho de estos pacientes después de administrar ondansetrón.

Ondansetrón inyectable puede contener sodio, lo que se deberá tener en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Asimismo, ondansetrón para vía oral puede contener lactosa como excipiente.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de 65 a 74 años se puede seguir la posología para adultos. En pacientes de 75 años o mayores la dosis inicial intravenosa de ondansetrón no debe superar los 8 mg. Todas las dosis intravenosas se deben diluir en 50-100 ml de solución salina u otros líquidos de perfusión compatibles y administrar en perfusión durante 15 minutos. La dosis inicial de 8 mg puede seguirse de dos dosis

intravenosas más de 8 mg perfundidas durante 15 minutos y administradas en intervalos de no menos de 4 horas.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere modificar la dosis diaria o la frecuencia o la vía de administración.

Pacientes con insuficiencia hepática:

El aclaramiento de ondansetrón se reduce considerablemente y la semivida sérica se prolonga significativamente en sujetos con insuficiencia hepática moderada o grave. En estos casos, no se debe exceder una dosis diaria total de 8 mg.

INTERACCIONES

No hay datos que indiquen que ondansetrón induce o inhibe el metabolismo de otros fármacos que se administran habitualmente de forma concomitante. En estudios específicos se ha demostrado que no hay interacciones farmacocinéticas cuando se administra ondansetrón con alcohol o temazepan.

El ondansetrón es metabolizado por varias enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Dada la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición enzimática o la reducción de la actividad de una enzima (p. ej., la deficiencia genética de CYP2D6) se compensa normalmente por las demás y debería provocar un cambio escaso o no significativo en el aclaramiento total de ondansetrón o en los requisitos de dosis.

Se debe tener precaución cuando ondansetrón se administre concomitantemente con **medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o causen anomalías electrolíticas**. El uso de ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT puede prolongar aún más el intervalo QT.

El uso simultáneo de ondansetrón con fármacos cardiotoxicos (p. ej., antraciclinas como doxorubicina, daunorubicina o trastuzumab), antibióticos (como eritromicina), antifúngicos (como ketoconazol), antiarrítmicos (como amiodarona) y betabloqueantes (como atenolol o timolol) puede aumentar el riesgo de arritmias.

Medicamentos serotoninérgicos (p. ej. ISRS y IRSN)

Se han observado informes post-comercialización que describen pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo los IRSS y los IRNS).

Apomorfina:

Basándose en informes de hipotensión grave y pérdida de conciencia cuando se administra apomorfina con ondansetrón, está contraindicado el uso concomitante de apomorfina con ondansetrón.

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina:

En los pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina y rifampicina), el aclaramiento oral de ondansetrón aumentó y sus concentraciones sanguíneas disminuyeron.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

METOCLOPRAMIDA

Indicaciones:

Población adulta

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Prevención de náuseas y vómitos retardados inducidos por quimioterapia (NVIQ). |
| <ul style="list-style-type: none"> • Prevención de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia (NVIR). |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, incluyendo náuseas y vómitos inducidos por migraña aguda. En migraña aguda, se puede usar metoclopramida en combinación con analgésicos orales para mejorar la absorción de los analgésicos. |

Población pediátrica (1-18 años de edad)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Prevención de náuseas y vómitos retardados inducidos por quimioterapia (NVIQ) como opción de segunda línea. |
|---|

Posología:

Todas las indicaciones (pacientes adultos)

Se recomienda una dosis única de 10 mg, que se puede repetir hasta tres veces al día. La dosis máxima diaria recomendada es de 30 mg ó 0,5 mg/kg de peso corporal. La duración máxima del tratamiento es de 5 días.

Prevención de náuseas y vómitos retardados inducidos por quimioterapia (NVIQ) (población pediátrica de 1-18 años de edad).

La dosis recomendada es de 0,1 a 0,15 mg/kg de peso corporal, que se puede repetir hasta tres veces al día por vía oral. La dosis máxima en 24 horas es 0,5 mg/kg de peso corporal. La duración máxima de tratamiento es de 5 días.

Forma de administración:

Se debe respetar un intervalo mínimo de 6 horas entre dos tomas, incluso en el caso de vómito o rechazo de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: se debe considerar la reducción de la dosis, en base a la función renal y hepática y la debilidad general.

Insuficiencia renal: en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina = 15 ml/min), la dosis diaria se debe reducir un 75 %. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina 15-60 ml/min), la dosis se debe reducir un 50 %.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis se debe reducir un 50 %.

Población pediátrica: metoclopramida está contraindicada en niños menores de 1 año.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
- Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación gastrointestinal para los que la estimulación de la motilidad gastrointestinal constituye un riesgo.

- Confirmación o sospecha de la existencia de feocromocitoma, debido al riesgo de episodios graves de hipertensión.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por neurolépticos o metoclopramida.
- Epilepsia (aumento de la frecuencia e intensidad de las crisis).
- Enfermedad de Parkinson.
- Combinación con levodopa o agonistas dopaminérgicos.
- Antecedente conocido de metahemoglobinemia con metoclopramida o deficiencia en NADH citocromo b5 reductasa.
- Uso en niños menores de 1 año debido a un aumento del riesgo de trastornos
- Extrapiramidales.

DOMPERIDONA

Indicaciones:

- Alivio de los síntomas de náuseas y vómitos en adultos y adolescentes de 12 años o mayores y que pesen 35 kg o más.

Posología:

10 mg hasta tres veces al día, con una dosis máxima de 30 mg al día. Domperidona se debe utilizar en la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible necesario para controlar las náuseas y los vómitos y se recomienda tomarlo antes de las comidas.

Insuficiencia hepática

Está contraindicado en insuficiencia hepática moderada o grave. Sin embargo, no es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia hepática leve.

Insuficiencia renal

Como la semivida de eliminación de domperidona se prolonga en la insuficiencia renal grave, en la administración repetida, se debe reducir la frecuencia de la administración de una o dos veces al día en función de la gravedad de la insuficiencia, y puede ser necesario reducir la dosis.

Población pediátrica

No debe utilizarse en niños menores de 12 años ni en adolescentes mayores de 12 años y que pesen menos de 35 kg debido a que no ha mostrado eficacia en esta población. **Nota de seguridad** de la AEMPS de 25 de febrero de 2020: “Domperidona: supresión de la indicación en pediatría y recordatorio de las contraindicaciones en adultos y adolescentes.”

Se realizó un estudio controlado con placebo en niños menores de 12 años con náuseas y vómitos agudos que utilizaron la nueva dosis más baja como complemento de la rehidratación oral, el cual no mostró diferencias en eficacia y seguridad en comparación con el placebo. En base al resultado, se ha restringido la indicación de los productos de domperidona.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a domperidona o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con tumor hipofisario secretor de prolactina (prolactinoma).
- Cuando la estimulación de la motilidad gástrica pudiera ser peligrosa, por ejemplo, en pacientes con hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada.

- Pacientes con prolongación existente conocida de los intervalos de conducción cardíaca, en particular del QTc, pacientes con alteraciones electrolíticas significativas o cardiopatías subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva.
- Administración conjunta con fármacos que prolongan el intervalo QT, a excepción de la apomorfina.
- Administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 (independientemente de sus efectos de prolongación del QT).

CLEBOPRIDA

Indicaciones:

Población adulta

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sintomático de los trastornos funcionales de la motilidad gastrointestinal en adultos y adolescentes. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, postquirúrgicos o inducidos por quimioterapia antineoplásica en adultos y adolescentes. |

Población pediátrica (a partir de 1 año de edad)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, incluyendo los inducidos por quimioterapia antineoplásica. |
|--|

Posología:

Población adulta:

La dosis recomendada es de 500 microgramos de cleboprida 3 veces al día, antes de las comidas.

Población pediátrica:

Presentación pediátrica, gotas orales en solución: la dosis recomendada es de 12,5 microgramos a 15,62 microgramos de cleboprida (4 a 5 gotas) por kg de peso y día repartidas en 3 veces. Se recomienda la siguiente dosificación:

Edad	Dosis	Frecuencia
1-4 años	31,2 microgramos - 62,5 microgramos (0,5 ml - 1 ml ó 10 gotas - 20 gotas)	3 veces al día
4-6 años	93,7 microgramos (1,5 ml)	3 veces al día
6-8 años	125 microgramos (2 ml)	3 veces al día
8-10 años	156,2 microgramos (2,5 ml)	3 veces al día
10-12 años	187,5 microgramos (3 ml)	3 veces al día

No superar los 18,75 microgramos de cleboprida (6 gotas) por kg de peso y día.

A partir de 12 años: la dosis recomendada es de 250 microgramos de cleboprida 3 veces al día, antes de las comidas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cleboprida o a alguno de los excipientes incluidos.
- Pacientes en los que la estimulación de la motilidad gastrointestinal pueda suponer un riesgo (hemorragia, obstrucción o perforación gastrointestinal).
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por neurolépticos.

- Epilepsia.
- Enfermedad de Parkinson u otros trastornos extrapiramidales.

Conclusión final

Tras la revisión de la información seleccionada, se puede concluir que en niños y adolescentes con vómitos persistentes en el contexto de una probable gastroenteritis aguda (GEA), que no responden a rehidratación oral ni a otros tratamientos farmacológicos como, por ejemplo, domperidona o cleboprida, y están en un entorno hospitalario, la administración de una única dosis de ondansetrón puede favorecer que cesen los vómitos y pueda ser eficaz la terapia de rehidratación oral. Quedaría pendiente de establecer si el tratamiento aumenta el número de episodios diarreicos y el potencial riesgo de arritmias de una dosis del fármaco en niños, motivo por el cual no se recomienda su uso rutinario en este contexto clínico.

Destacar que en la ficha técnica de ondansetrón que publica la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, no se incluye entre las indicaciones terapéuticas de este principio activo su utilización como antiemético en procesos de GEA (en adulto o niños).

El clínico debe establecer, por tanto, el balance beneficio/riesgo del uso de ondansetrón en cada caso particular y cuando su uso no se ajuste a las indicaciones establecidas en ficha técnica, deberá justificar adecuadamente la prescripción según la normativa vigente (RD 1015/2009, Anexo I).

Asimismo, según las últimas recomendaciones de la AEMPS, ondansetrón no está indicado para tratar a mujeres embarazadas y este uso debe de evitarse especialmente durante el primer trimestre de la gestación.

Anexo I: INFORME FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN DE ONDANSETRÓN FUERA DE FICHA TÉCNICA.

I. IDENTIFICACIÓN DE PACIENTE Y PRESCRIPTOR (Cumplimentar sólo lo que omite la etiqueta identificativa).

PACIENTE	NOMBRE:
APELLIDOS:	FECHA DE NACIMIENTO (EDAD): ____/____/____ (____)
N.º DE IDENTIFICACIÓN o CIP	<input type="checkbox"/> ACTIVO <input type="checkbox"/> PENSIONISTA
FACULTATIVO PRESCRIPTOR	NOMBRE Y APELLIDOS:
CENTRO SANITARIO:	SERVICIO - ESPECIALIDAD:

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

PRINCIPIO ACTIVO :
Pauta posológica y vía de administración:

III. INFORMACIÓN CLÍNICA

Justificación Clínica:
Evidencia que sustenta la justificación clínica:
Información Clínica de Seguridad <input type="checkbox"/> No presenta contraindicaciones para el uso de ondansetrón

- Consentimiento informado del paciente o tutor legal (adjuntar)
- Registro en la historia clínica

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ficha técnica de ondansetrón. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> último acceso: junio de 2020.
2. Ficha técnica de granisetron. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> último acceso: junio de 2020.
3. Ficha técnica de palonosetrón. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> último acceso: junio de 2020.
4. Ficha técnica de palonosetrón+netupitant. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> último acceso: junio de 2020.
5. Longstreth GF. Approach to the adult with nausea and vomiting. [internet]. Up to date. 2018 (acceso: junio de 2020). Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-nausea-and-vomiting?search=oncology+emetic&topicRef=1150&source=related_link
6. Hesketh PJ. Pathophysiology and prediction of chemotherapy-induced nausea and vomiting [internet]. Up to date. 2019 (acceso: junio de 2020). Disponible en: www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-prediction-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting?source=search_result&search=oncology+emetic&selectedTitle=7~150
7. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (BOE n.º 174 de 20 de julio de 2009).
8. Tomasik E, Kowska E, Oziej M, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: ondansetrón for vomiting in children with acute gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Sep; 44(5):438-46
9. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jul; 59(1):132-52.
10. Matson DO. Acute viral gastroenteritis in children in resource-rich countries: Management and prevention. This topic last updated: Jan 05, 2017. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.
11. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD010607. DOI: 10.1002/14651858.CD010607.pub2.
12. Shehmar M, MacLean MA, Nelson-Piercy C; Gadsby R, O'Hara M. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum. Green-top Guideline No. 69 June 2016.
13. Nota informativa Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios. Ondansetrón: riesgos de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) Información para profesionales sanitarios. Fecha de publicación: 12 de septiembre de 2019 Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-15-2019-Ondansetrón.pdf
14. Huybrechts KF et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetrón Use With Cardiac Malformations and Oral Clefts in Offspring. *JAMA.* 2018 Dec 18; 320 (23): 2429-2437.
15. Zambelli-Weiner A et al. First Trimester Ondansetrón Exposure and Risk of Structural Birth Defects. *Reprod Toxicol.* 2019 Jan; 83: 14–20.
16. Nota informativa Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios. Ondansetrón: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso. Fecha de publicación: 10 de agosto de 2012 Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI_MUH_FV_14-2012.pdf
17. Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, Finkelstein Y. Ondansetrón and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. *Ann Emerg Med.* 2014 Jul; 64(1):19-25.e6. [Consulta: 28/11/2019].
18. Paredero Dominguez J.M., Pérez Rodríguez I., Vilara Rodríguez J., de Juan-García Torres P., Blasco Guerrero M., Horta Hernández A. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (RD 1015/2009). *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha (SESCAM) vol. XI, N° 2 año 2010.* Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/medicamentos_en_situaciones_especiales.pdf