

Boletín Farmacológico

Volumen 4, Número 1 / Marzo 2013

Riesgos del uso de antieméticos en pediatría

Dras. Valentina Catenaccio, Stephanie Viroga, Noelia Speranza.

Agradecimiento a las Dras. Inés Pereira, Guillermina Methol y el Br. Santiago Gemelli por la colaboración en la búsqueda de información en el tema.

Los antieméticos son ampliamente utilizados en pediatría, debido sobre todo, a la frecuencia de la gastroenterocolitis de etiología infecciosa y por el uso sintomático en el tratamiento de los vómitos de diferentes etiologías. Como síntoma, los vómitos generan gran ansiedad en la familia, además de ser muchas veces un obstáculo en la rehidratación o prevención de la deshidratación de un paciente con gastroenterocolitis. El uso de antieméticos no está contemplado en la mayoría de los protocolos de tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños (causa más frecuente de vómitos en este grupo). Sin embargo en niños se prescriben con relativa frecuencia tanto por vía oral como por vía intramuscular o intravenosa (i/v), en forma ambulatoria o en pacientes hospitalizados (1,2).

Metoclopramida y domperidona han sido ampliamente utilizados en nuestro medio para el tratamiento sintomático de los vómitos en niños, y recientemente se ha extendido el uso del ondansetrón anteriormente utilizado casi exclusivamente para vómitos post-quimioterapia.

El efecto antiemético de estos medicamentos se debe a la modulación de los sistemas dopaminérgicos y/o serotoninérgicos a nivel central.

El uso seguro de estos medicamentos requiere conocer adecuadamente el perfil de efectos adversos, las advertencias realizadas por las principales agencias reguladoras a nivel internacional y las condiciones de uso aprobadas por las mismas, sobre todo para su uso en la población pediátrica.

Domperidona se caracteriza por presentar como efectos adversos frecuentes sequedad de boca, sed, cefalea y diarrea. Las reacciones extrapiramidales son muy raras sin embargo en niños debido a que las funciones metabólicas y la barrera hematoencefálica es inmadura, el riesgo de efectos adversos neurológicos es mayor, sobre todo en el primer año de vida (3,4,5). Si bien es conocido su efecto

arritmogéno cuando se administra por vía i/v (4,5), en octubre de 2011 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) lanzó una alerta acerca del riesgo cardiovascular con el uso de domperidona por vía oral. Los estudios caso control realizados en su mayoría en adultos indican un aumento del riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita con el uso de domperidona, particularmente a dosis diarias mayores de 30 mg y en pacientes mayores de 60 años, por lo cual la EMA recomienda su uso a dosis mínimas eficaces en adultos y niños teniendo en cuenta especialmente la dosis y el grupo de riesgo mencionados (6). En niños existen pocos estudios que evalúen los efectos cardiovasculares de la domperidona. Un estudio observacional prospectivo publicado en *The Journal of Pediatrics* en 2008 evaluó la asociación de la domperidona con la prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares en neonatos. Incluyó 31 neonatos (de término y pretérmino) ingresados a la unidad de neonatología del Hospital Amiens (Francia) entre el 2005 y 2006, excluyéndose aquellos que fueran susceptibles a prolongación del QT (QT largo congénito, uso de fármacos que prolongaran el QT o inhibieran CYP 3A4, insuficiencia renal, entre otros). La dosis administrada de domperidona fue de 1,3+/- 0,7 mg/kg/día, vía oral. Se observó una prolongación del QT con respecto al pre-tratamiento (373 vs 387ms; p <0,01), sin embargo solo en 1 paciente esta prolongación fue patológica (>450ms) y no se observaron arritmias en ningún paciente (7). Otro estudio observacional prospectivo publicado en 2010 evaluó el efecto de domperidona y la prolongación del intervalo QT en prematuros. Se incluyeron 40 neonatos con edad gestacional de 34 semanas o menor que fueran incluidos en una unidad de neonatología con un seguimiento de 1 año y medio. También se excluyeron pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT. La dosis de domperidona fue 1 mg/kg/día vía oral. No hubo diferencias significativas en el intervalo QT post tratamiento. En 2 pacientes se encontró una prolongación del QT patológica sin embargo no hubo pacientes con arritmias (8). Entonces, los estudios disponibles en niños no encontraron una mayor incidencia de arritmias ventriculares, si bien son estudios de pocos pacientes y no controlados, por lo que se necesitan más estudios para poder valorar mejor estos efectos en niños. Por lo pronto es importante considerar la dosis a administrar y los factores de riesgo del paciente para presentar arritmias como la predisposición a la prolongación del QT.

Se adjunta una tabla con las contraindicaciones y precauciones para el uso de domperidona.

Contraindicaciones	Precauciones:
-Hipersensibilidad a la domperidona.	-Riesgo de arritmias ventriculares o muerte súbita
-Tumor hipofisario secretor de prolactina	-Insuficiencia hepática
-Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación gastrointestinal.	-Galactosemia, hiperfenilalaninemia, intolerancia a la lactosa *

* Las tabletas recubiertas contienen lactosa, la suspensión oral contiene sorbitol y los gránulos efervescentes tienen fructosa y aspartamo.

Las reacciones adversas más destacadas de metoclopramida son las neurológicas, sobre todo los síntomas extra-piramidales por bloqueo dopaminérgico a nivel neoestriado. Son reacciones adversas dosis dependientes. Se puede observar distonía aguda, discinesia, síndrome de Parkinson, acatisia, incluso después de la administración de una única dosis de medicamento, particularmente en niños y adultos jóvenes. (3,4). Los efectos extrapiramidales son frecuentes por vía i/v y a dosis altas. En niños son más frecuentes las distonías, tortícolis y los espasmos. Las reacciones adversas frecuentes son: astenia, cefalea, somnolencia (más importante por vía i/v) y diarrea (en pacientes con gastroenterocolitis). Como efectos adversos severos se destacan el síndrome neurléptico maligno y la disquinesia tardía. Se han comunicado casos de metahemoglobinemia que podrían estar relacionados con una deficiencia en NDHA citocromo b5 reductasa, especialmente en neonatos (5). En 2009 la Food and Drug Administration (FDA) lanzó una alerta sobre la posibilidad de disquinesia tardía con el uso de metoclopramida a largo plazo (>12 semanas) y a altas dosis. El riesgo de que aparezca con el uso de metoclopramida, se incrementa con los tratamientos prolongados, y es mayor en pacientes mayores, especialmente en las mujeres. (9,10,11).

En octubre de 2011 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) lanzó una alerta acerca del uso de metoclopramida en niños y adolescentes. Luego de la revisión del perfil de eficacia y seguridad en la población pediátrica dispuso que:

- Se contraindicara el uso en niños menores de 1 año, porque su eliminación es más lenta sobre todo en recién nacidos, y el riesgo de reacciones extrapiramidales es mayor;
- No se recomendara su uso en niños y adolescentes entre 1 y 18 años, por el mayor riesgo de reacciones extrapiramidales en comparación con los adultos (12).

Se adjunta tabla de contraindicaciones y precauciones para metoclopramida.

Contraindicaciones	Precauciones
-Hipersensibilidad a la metoclopramida	-Ancianos
-Historia previa de discinesia tardía provocada por neurolépticos o metoclopramida.	- Epilépticos
-Feocromocitoma	- Insuficiencia Renal o Hepática (reducción de la dosis)
-Combinación con otros fármacos que produzcan reacciones extrapiramidales como fenotiazinas y butirofenonas	
-Uso en niños menores de 1 año (FDA, AEMPS)	
-Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación gastrointestinal	

La reacción adversa más frecuente del ondansetrón es la cefalea, con una incidencia de 17 a 40%. Entre sus efectos adversos frecuentes se encuentran la sensación de enrojecimiento, el estreñimiento (más frecuente en pacientes oncológicos) y la diarrea. Sus efectos adversos poco frecuentes pero severos son los cardiovasculares, incluyendo arritmias como prolongación del QT, torsade de pointes y dolor torácico, y las reacciones extrapiramidales (tales como crisis oculogiras/reacciones distónicas). Las reacciones de hipersensibilidad inmediata y el vértigo durante una administración i/v rápida son raras, así como las alteraciones visuales transitorias.(5) En setiembre de 2011 la FDA lanzó una alerta sobre la administración i/v del ondansetrón y su riesgo de prolongación del QT y torsade de pointes en pacientes con alto riesgo. Se advirtió entonces precaución en pacientes con arritmias previas, QT largo congénito, pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia y su uso con fármacos que prolongaran el QT (eritromicina, claritromicina, haloperidol, cisapride,

astemizol, entre otros). Sin embargo hasta hace poco tiempo no se conocía la dosis a la cual se producían estos efectos cardiovasculares. En 2012 distintas agencias reguladoras como la FDA, MHRA (Medicines and Healthcare Regulatory Agency) del Reino Unido y AEMPS lanzaron una alerta acerca del ondansetrón i/v a dosis de 32 mg y la prolongación del intervalo QT basados en un ensayo clínico controlado realizado en 58 voluntarios sanos adultos. Las dosis de 32 mg por vía i/v prolongaron el intervalo QT de forma significativa con una media de prolongación del QTc de 19,57 milisegundos, considerándose de alto riesgo arritmogénico. Sin embargo a dosis de 8 mg i/v, la media de prolongación de QTc fue de 5,84 milisegundos considerado de bajo riesgo arritmogénico (13,14,15). En este contexto Glaxo Smith Kline retiró las ampollas de 32 mg del mercado.

Las recomendaciones de la FDA considerando la nueva información son:

- Evitar el uso de ondansetrón a dosis 32 mg vía i/v como dosis única,
- En el tratamiento de las náuseas postquimioterapia no exceder los 16 mg i/v
- Considerar como pacientes de mayor riesgo a los portadores de prolongación del QT congénito, bradiarritmias, insuficiencia cardiaca, o pacientes que estén tomando medicación que prolongue el QT.
- deben corregirse las disonías como hipopotasemia e hipomagnesemia previo a la infusión de ondansetrón.

Sin embargo, esta nueva información no cambia las recomendaciones de ondansetrón vía oral, inclusive la dosis de 24 mg para vómitos y náuseas por quimioterapia (13).

Se adjunta tabla de contraindicaciones y precauciones para el uso de ondansetrón.

Contraindicaciones	Precauciones
-Hipersensibilidad al ondansetrón	-Pacientes con factores de riesgo de prolongación del QT*
-Uso concomitante de apomorfina	Pa -Puede enmascarar síntomas de íleo progresivo y distensión abdominal. Evitar tras cirugías abdominales.
	-Insuficiencia hepática severa
	-Ondansetrón puede reducir el efecto analgésico de tramadol.
	-Fenilalalinemia ⁺

*Pacientes con QT largo congénito, hipopotasemia, hipomagnesemia, en tto con fármacos que prolongan QT, bradiarritmias,
+Ondansetrón tabletas contiene fenilalanina.

Por tanto podemos decir que los antieméticos presentan fundamentalmente riesgo neurológico y cardiovascular.

El riesgo neurológico es ejemplificado por los clásicos efectos extrapiramidales de metoclopramida los cuales son más frecuentes en niños debido a la inmadurez de su barrera hematoencefálica y a la vulnerabilidad de un cerebro en desarrollo, lo que ha llevado a extremar precauciones en la población pediátrica incluso con fármacos considerados “sin riesgo” de efectos extrapiramidales como domperidona.

El riesgo cardiovascular arritmogénico ampliamente conocido del proquinético cisapride actualmente se reconoce también para antieméticos como ondansetrón y domperidona. Si bien este riesgo se observa a dosis elevadas y los estudios han sido realizados en su mayoría en adultos. La prolongación del QT es una entidad clínica asociada al desarrollo de la taquicardia ventricular torsade de pointes que puede llevar a fibrilación ventricular y muerte. El mecanismo por el cual se explica la prolongación del QT producido por fármacos es en su mayoría el bloqueo del componente rápido de la corriente rectificadora lenta de Potasio (IK). Este canal es bloqueado por fármacos de diferentes estructuras incluyendo antiarrítmicos(amiodarona, quinidina, sotalol), antipsicóticos (clorpromazina, haloperidol), antibióticos (macrólidos), antihistamínicos (terfenadina, astemizol) y opioides (metadona), entre otros. Se han descrito algunos factores de riesgo como son: sexo femenino debido a regulación hormonal de la repolarización, la bradicardia, la hipopotasemia e hipomagnesemia por interactuar con canales iónicos, el QT largo congénito y la utilización concomitante de fármacos que prolongan el QT existiendo una prolongación del QT dosis dependiente (16).

Como resumen, se presentan algunas de las últimas advertencias de las principales agencias reguladoras para el uso de antieméticos.

Antiemético	Agencia reguladora y año	Advertencia
Domperidona	EMA, 2011	Riesgo cardiovascular uso vía oral a dosis mayores de 30 mg

Metoclopramida	FDA, 2009	Disinencia tardía con el uso a largo plazo y dosis altas
Metoclopramida	AEMS, 2011	Contraindicación uso en menores de 1 año y no recomienda su uso en menores de 18 años por el riesgo de efectos extrapiramidales
Ondansetrón	FDA, 2011 y 2012 MHRA y AEMS, 2012	Riesgo prolongación QT por vía i/v a dosis 32 mg

Otro de los aspectos que contribuye potencialmente a aumentar el riesgo del uso de antieméticos en pediatría, es que la mayoría de ellos se utilizan como indicaciones fuera de prospecto u “off label”. Las indicaciones aprobadas varían según la agencia reguladora, situación clínica, edad de los pacientes y vía de administración.

La FDA no tiene aprobado el uso de domperidona en niños ni en adultos y la metoclopramida está aprobada para uso en adultos (no en niños) para el tratamiento de la gastroparesia diabética y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Ondansetrón está aprobado tanto para adultos y niños para la profilaxis de vómitos post operatorios (desde el 1 mes de vida y exclusivamente por vía i/v) y post quimioterapia (desde los 6 meses de vida) (9,17).

Si bien no se encuentran disponibles las fichas técnicas para ninguno de los 3 antieméticos en la página de la agencia europea, European Medicines Agency (EMA), porque aun no están aprobados a nivel central, están disponibles otros documentos de armonización en que se sugiere la aprobación para el uso de domperidona para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos en niños y adultos (18). Dentro de la Unión Europea, según las agencias reguladoras de cada país, se encuentran variaciones en las indicaciones aprobadas. Tomando como ejemplo la española, de la AEMPS, domperidona se encuentra aprobada en adultos para el tratamiento de náuseas y vómitos, molestias abdominales y reflujo gástrico y en niños para el tratamiento de náuseas y vómitos; pero sólo para niños con un peso mayor a 35 kg. Metoclopramida está contraindicado en menores de 1 año y no es recomendado entre el año y los 18 años, y ondansetrón está aprobado para el

tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños desde los 6 meses de edad y la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en niños desde el mes de edad.

En Uruguay, según la información disponible en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) 2012 se encuentran los 3 antieméticos sin discriminar edad. Domperidona y metoclopramida están indicados para el tratamiento de síntomas dispépticos, náuseas y vómitos. Metoclopramida parenteral también está indicada para profilaxis y tratamiento de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia antineoplásica, radioterapia y para facilitar procedimientos diagnósticos del tracto digestivo. Ondansetrón está indicado para tratamiento y prevención de náuseas y vómitos asociados a procedimientos quirúrgicos, quimioterapia antineoplásica y radioterapia (19).

El uso de medicamentos fuera de prospecto, es decir en condiciones distintas a las que contempla la ficha técnica (posología, vía de administración, duración del tratamiento, edad, etc.), supone menor evidencia que sustente las mejores condiciones para su uso más efectivo y seguro. Esta situación es común en pediatría, debido a que la investigación en etapas pre comercialización de los medicamentos en este grupo etario es escasa, y muchos se aprueban sin haber sido evaluados en niños. En estos casos, en la ficha técnica se hace constar que no se ha evaluado la eficacia y seguridad en niños, por lo que no se recomienda su utilización, reflejando así una ausencia de datos, más que la existencia de motivos para no utilizarlo en ese grupo de pacientes. Es necesario entonces considerar que no implica un riesgo per se, pero sí que se trabaja “a ciegas” o con menor información para sustentar las decisiones terapéuticas. Muchas veces esto es inevitable, sobre todo en situaciones sin otras opciones terapéuticas, o en pacientes con riesgo vital en el que el beneficio esperado supera cualquier riesgo potencial. A esto se suma que muchas veces, se genera información que surge de la experiencia acumulada por el uso y finalmente se “comprueba” su seguridad para uso en niños con la práctica diaria (que no quita que requiera su adecuada documentación).

Por tanto, de lo revisado en cuanto a la seguridad de los fármacos antieméticos utilizados en el tratamiento sintomático de situaciones agudas en pacientes pediátricos podemos concluir que:

- en este contexto clínico, utilizados a las dosis recomendadas, los riesgos son escasos.
- es posible minimizar los riesgos al conocer sus factores predisponentes, precauciones y contraindicaciones.

- metoclopramida debería evitarse o utilizarse con precaución debido a sus riesgos neurológicos dosis dependientes, siendo contraindicado en menores de 1 año por algunas agencias reguladoras de medicamentos.
- domperidona puede considerarse un fármaco seguro a dosis bajas, si bien deben tenerse en cuenta el riesgo más elevado de reacciones extrapiramidales en niños y arritmogénicas en los grupos de riesgo definidos. Como elemento agregado, no cuenta aun con la aprobación de uso de en niños por algunas agencias reguladoras.
- ondansetrón, utilizado a dosis terapéuticas tanto vía oral como intravenosa no presenta riesgo elevado de arritmias siempre y cuando se valoren los factores de riesgo del paciente para la prolongación del QT.

Una forma “universalmente racional” de evitar riesgos innecesarios es usar los antieméticos en las situaciones que lo justifiquen adecuadamente. Es importante promover la realización de recomendaciones consensuadas a nivel nacional sobre el uso racional de los antieméticos en pediatría (indicaciones y pauta posológica, incluyendo vía, dosis, intervalo interdosis y duración de tratamiento) y si se requiere o no algún tipo de monitorización terapéutica. A la luz de las advertencias a nivel internacional, desde el Ministerio de Salud Pública se está trabajando en forma interdisciplinaria en la elaboración de recomendaciones al respecto.

Bibliografía

1. DeCamp L., Byerley J., Doshi N., et al. Use of Antiemetic Agents in Acute Gastroenteritis. A Systematic Review and Meta-analysis. Arch pediatr adolesc med. 2008; 162
2. Pagès J., Polanco I., Gonzalo L. Guía de Práctica Clínica Gastroenteritis Aguda en el niño . Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 2010.
3. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11º Edición McGraw-Hill Interamericana, México, DF, 2006.
4. Flórez. Farmacología humana. 5º Edición. Elsevier Masson, España 2008.
5. Micromedex disponible en <http://www.thomsonhc.com>
6. Alerta EMA Domperidona 2011 <http://www.ema.europa.eu/ema/>

7. Djeddi D, Kongolo G, Lefaix C, et al Effect of Domperidone on QT interval in Neonates The Journal of Pediatrics 2008.
8. [Günlemez A](#), [Babaoğlu A](#), [Arisoy AE](#), [Türker G](#), [Gökalp AS](#). Effect of domperidone on the QTc interval in premature infants. [J Perinatol](#). 2010 Jan 30, 50-53
9. Ficha técnica de Metoclopramida FDA disponible en www.fda.gov
10. Alerta de FDA diskinesia tardía www.fda.gov/Safety/
11. Kenney C, Hunter C, Davison A, Jankovik J Metoclopramide and Increasingly recognised cause of tardive dyskinesia J Clin Pharmacol 2008 48: 379-384
12. Alerta AEMPS de metoclopramida en niños y adolescentes. www.aemps.gob.es
13. Alerta Ondansetron i/v FDA Disponible en www.fda.gov/Safety/
14. Alerta Ondansetron i/v MHRA Disponible en www.mhra.gov.uk
15. Alerta Ondansetron i/v AEMPS Disponible en www.aemps.gob.es
16. Kannankeril P, Roden D, Darbar D. Drug Induced Long QT Syndrome Paharmacological Reviews 2010
17. Ficha técnica de Ondansetrón FDA
18. Documento de armonización Domperidona EMA. <http://www.ema.europa.eu/ema/>
19. Formulario Terapéutico de Medicamentos disponible en http://www.msp.gub.uy/uc_6084_1.html