Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex 2024; 92 (2): 69-84.

https://doi.org/10.24245/gom.v92i2.9208

Exposición a ondansetrón en el primer trimestre de gestación y riesgo de malformaciones congénitas: revisión sistemática y metaanálisis

Exposure to ondansetron in the first trimester of pregnancy and risk of congenital malformations: systematic review and meta-analysis.

Andrés Camacho Montaño,[1] Diana Alfonso Ayala,[2] Mortmer Arreaza Graterol,[3] Saulo Molina Giraldo,[4] Marcela Buitrago Leal[5]

Resumen

OBJETIVO: Determinar si la exposición al ondansetrón en el primer trimestre del embarazo se asocia, en general, con mayor riesgo de malformaciones orofaciales, cardiopatías congénitas, defectos del septo interventricular, de labio o paladar hendidos.

MÉTODOLOGÍA: Revisión sistemática y metanálisis de estudios aleatorizados, cohortes y casos y controles publicados en las bases de datos de PubMed, EMBASE y LILACS.

RESULTADOS: Se incluyeron 15 estudios: 11 de cohorte y 4 de casos y controles, con 245,679 mujeres expuestas al ondansetrón en el primer trimestre del embarazo. No se encontró una asociación estadísticamente significativa con malformaciones congénitas en general (RM 1.1; IC95%: 0.99-1.22; I2: 72%), con cardiopatías congénitas (RM 1.05; IC95%: 0.95-1.19; I2: 78%) y con comunicación interventricular (RM 1.2; IC95%: 0.97-1.45; I2: 85%). Se encontró un pequeño aumento en el riesgo de defectos orofaciales en general (RM 1.17; IC95%: 1.04-1.32; I2:0%), no se encontró un riesgo mayor de defecto de labio (RM 1.01; IC95%: 0.84-1.21; I2%: 0%) ni de paladar hendido (RM 1.16; IC95%: 0.9-1.5; I2: 31%).

CONCLUSIÓN: Los resultados muestran que el tratamiento con ondansetrón en el primer trimestre del embarazo no se asocia con un aumento de malformaciones congénitas en general, ni con un incremento de cardiopatías, labio o paladar hendido, pero sí con incremento leve del riesgo de malformaciones orofaciales.

PALABRAS CLAVE: Ondansetrón; malformaciones congénitas; defectos cardiacos; hendidura orofacial.

Abstract

OBJECTIVE: To determine whether ondansetron exposure in the first trimester is associated with an increased risk of any congenital malformations. As secondary outcomes, determine if it is associated with a higher overall risk of congenital heart disease, interventricular septal defects, orofacial malformations, cleft lip defect (with or without palate) or cleft palate.

METHODOLOGY: A systematic review with meta-analysis was carried out. The search was carried out in the following databases: PUBMED, EMBASE and LILACS, randomized studies, cohorts and cases and controls were chosen.

RESULTS: 15 studies were included, 11 cohort studies and four case-control studies, with 245,679 women exposed to ondansetron in the first trimester. No statistically sig-

[1] Médico cirujano, especialista en Medicina Materno Fetal, maestría en Epidemiologia. Presidente de la Asociación Bogotana de Perinatología, Bogotá, Colombia.
[2] Médico cirujano, especialista en Medicina Materno Fetal, maestría en Ética, Fiscal de la Asociación Bogotana de Perinatología; Clínica de la Mujer, Bogotá, Colombia.
[3] Médico cirujano, especialista en Medicina Materno Fetal, Maestría en Salud Pública. Vocal de la Asociación Bogotana de Perinatología, Bogotá, Colombia.
[4] Médico cirujano, especialista en Medicina Materno Fetal, maestría en Educación Médica, doctorado en Ciencias de la Salud.
[5] Médico cirujano, especialista en Medicina Materno Fetal; especialista en Epidemiología; vocal de la Asociación Bogotana de Perinatología; Clínica de la Mujer.

Recibido: septiembre 2023

Aceptado: octubre 2023

Correspondencia
Andrés Camacho Montaño
a.camachom@uniandes.edu.co
camacho.andresm@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Camacho-Montaño A, Alfonso-Ayala D, Arreaza-Graterol M, Molina-Giraldo S, Buitrago-Leal M. Exposición a ondansetrón en el primer trimestre de gestación y riesgo de malformaciones congénitas: revisión sistemática y metaanálisis. Ginecol Obstet Mex 2023; 92 (2): 69-84.

nificant association was found with overall congenital malformations (OR, 1.1; 95%, CI 0.99–1.22 I2: 72%), nor with congenital heart diseases (OR, 1.05; 95%, CI 0.95–1.19 I2: 78%) not with ventricular septal defects (OR, 1.2 95% CI 0.97 – 1.45 I2: 85%). A small increased risk was found for overall orofacial defects (OR, 1.17 95% CI 1.04 - 1.32 I2:0%), no increased risk was found for lip defect (with or without palate) (OR, 1.01 CI 95% 0.84 -1.21 I2%: 0%) or cleft palate (OR, 1.16 95% CI 0.9 – 1.5 I2: 31%).

CONCLUSION: The results show that the use of ondansetron in the first trimester is not associated with an increase in overall congenital malformations, nor with an increase in heart disease, cleft lip and/or palate, but there is a slight increase in the risk of orofacial malformations.

KEYWORDS: ondansetron, congenital malformations, cardiac defect, orofacial cleft.

ANTECEDENTES

Las náuseas y vómitos son los síntomas más frecuentes durante el embarazo; afectan a cerca del 80% de las embarazadas.[1] Los síntomas varían en severidad desde formas leves hasta manifestaciones tan graves que ponen en riesgo la vida de la paciente.[2]

En la bibliografía se encuentran desenlaces contradictorios con respecto a la asociación de ondansetrón con la incidencia de malformaciones congénitas. Estudios como los de Dannielsonn y Pasternak no evidencian asociación con algún tipo de malformación.[3,4] En cambio los ensayos de Huybrechets y Zambelli sí muestran mayor riesgo.[5,6] Por lo anterior, la Agencia Europea de Medicamentos[7] recomienda abstenerse de indicar el ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo debido al ligero, pero potencial aumento del riesgo de hendiduras palatinas y defectos cardiacos septales en los fetos expuestos.

Debido a estos desenlaces contradictorios asentados en la bibliografía médica, que consideran que su indicación a las embarazadas es de alta eficacia, se decidió emprender una revisión sistemática y un metanálisis que estudien la asociación del ondansetrón prescrito en el primer trimestre y las malformaciones congénitas.

MÉTODOLOGÍA

Revisión sistemática de la bibliografía y un metanálisis para determinar si el ondansetrón afecta o no al feto. Pregunta de investigación: ¿la prescripción del ondansetrón oral a pacientes en el primer trimestre de embarazo se asocia con una mayor incidencia de malformaciones fetales?

Criterios de elegibilidad: artículos de estudios con asignación al azar, de casos y controles y de cohortes. Estudios en seres humanos, artículos completos, resúmenes y posters.

Criterios: de exclusión: reportes de casos y series de casos.

Fuentes de información: PubMed, EMBASE y LILACS. No se aplicó ningún filtro por idioma, ni límite retrospectivo de tiempo, solo de fecha de cierre al 28 mayo 2023. Se utilizaron los

https://doi.org/10.24245/gom.v91i12.9208

términos MeSH: pregnancy, hiperemesis gravidarum, y ondansetron así como los términos libres relacionados. **Cuadro 1**

Selección de los estudios: tres autores, de manera independiente, revisaron títulos y resúmenes para la elección de los artículos, las discrepancias se solucionaron mediante discusión. Para la selección de artículos de interés se usó el programa RYAN (http://rayyan.qcri.org). Posteriormente se revisaron los textos completos y se usó el programa RevMan 5.4 (Review Manager 5.4; Cochrane Collaboration) para el manejo de los datos. Solo se tomaron en cuenta datos publicados. No se estableció comunicación directa con los autores.

El desenlace principal del metanálisis fue: asociación del ondansetrón oral indicado en el primer trimestre del embarazo con cualquier malformación congénita mayor, desenlaces secundarios: malformaciones específicas: cardiopatías congénitas en general, defectos del septo interventricular, defectos orofaciales en general, labio hendido (con y sin afectación del paladar) y paladar hendido.

Cuadro 1. Resumen de los estudios incluidos en la revisión.

Estudio	Año	País	Tipo de Estudio	n	Expuestos a ondansetrón
Huybrechets	2018	USA	cohorte retrospectiva	1.816.414	88467
Zambelli - Weinner	2019	USA	casos y controles	864.063	76330
Lemon	2020	USA	cohorte retrospectiva	33.677	3733
Durmut	2021	USA-Canadá -UK	cohorte retrospectiva	4.111.424	69605
Dannielson	2014	Suecia	cohorte retrospectiva	1.501.434	1349
Andersen	2013	Dinamarca	cohorte retrospectiva	897.118	1248
Fejzo	2016	USA	cohorte retrospectiva	2.252	952
Masarwe	2023	Israel	casos y controles	1.528	774
Parker	2018	USA	casos y controles	13.252	628
Sakran	2021	Israel	cohorte retrospectiva	931	200
Pasternak	2013	Dinamarca	cohorte retrospectiva	608.385	1233
Colvin	2013	Australia	cohorte retrospectiva	96.698	251
Einarson	2004	Australia y Canadá	cohorte prospectiva	528	169
Anderka	2012	USA	casos y controles	22.381	44
Asker	2015	Suecia	cohorte retrospectiva	665.572	65
Berard	2019	Canadá	cohorte prospectiva	45.623	31

USA: Estados unidos; UK: Reino Unido.

Calificación de calidad y sesgos: para los estudios observacionales se usó la escala de Newcastle-Ottawa.[8]

Análisis estadístico: para los resultados dicotómicos se calcularon la razón de momios (RM) y los intervalos de confianza del 95% (IC95%) mediante el método de Mantel-Haenszel y los resultados se combinaron mediante un modelo de efectos aleatorios con RevMan 5.4. La heterogeneidad se calculó con el estadístico I2 y se definió una heterogeneidad alta mayor del 75%.

Sesgo de publicación: para establecer el posible sesgo de publicación los autores se basaron en el análisis visual de los *funnel plot* de cada desenlace.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda identificó 1048 artículos. Se encontraron 198 registros duplicados; se excluyeron 832 por no cumplir los criterios de inclusión. Para la revisión se incluyeron 18 estudios **(Figura 1),** de los que 3 también se excluyeron: uno de ellos no especificaba en los datos publicados la cantidad de pacientes expuestas al ondansetrón,[9] otro era un póster y los datos publicados no permitieron establecer cuántas pacientes habían sido expuestas.[10] Dos publicaciones, la de Andersen[11] y la de Pasternak[4] corresponden a reportes de la misma base de datos, en tiempos que se sobreponen. Se seleccionó el de Pasternak y colaboradores por tener mayor información y se excluyó el de Andersen por proporcionar información limitada. Al final, para el metanálisis, se incluyeron 15 estudios.[3-6,12-22] Ninguno tuvo asignación al azar: cuatro eran de casos y controles,[6,13,17,22] nueve de cohortes retrospectivas [3,5,14-16,19-22] y dos de cohortes prospectivas.[12,18] El resumen de los estudios incluidos se encuentra en el **Cuadro 1.**

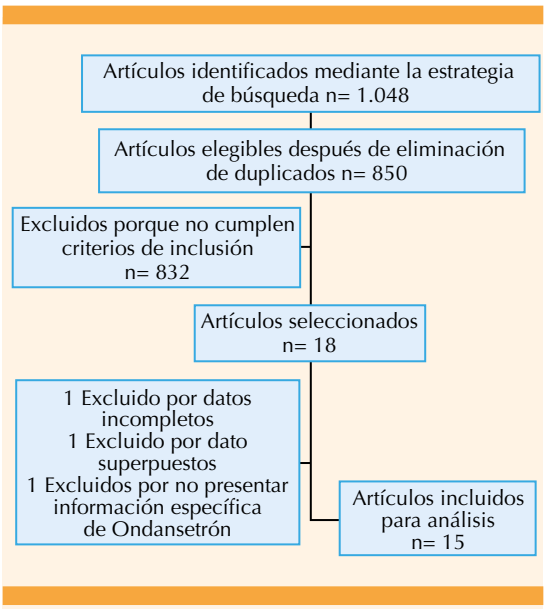


Figura 1. Flujograma de selección de los estudios de la revisión.

Para establecer la calificación de la calidad de los estudios se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa. **Cuadro 2**

Metanálisis

El resumen de los principales resultados del metanálisis se encuentra en el **Cuadro 2.** La exposición al ondansetrón oral en el primer trimestre y las malformaciones congénitas en general no tuvieron una asociación estadísticamente significativa. De igual manera, no hubo asociación con cardiopatía congénita, comunicación interventricular, labio hendido o paladar hendido. La evidencia de baja calidad muestra un ligero aumento, pero estadísticamente significativo de cualquier defecto orofacial.

Ondansetrón y riesgo de malformación congénita en general

El resultado del metanálisis, con los datos publicados de 10 estudios, que suman 162,322 pacientes expuestos a ondansetrón en el primer trimestre[3-5,12,14-16,18,20,21] evidencian que no hay un aumento estadísticamente significativo de

https://doi.org/10.24245/gom.v91i12.9208

Cuadro 2. Resumen de los resultados del metanálisis

Desenlace	Estudios (n)	RM	IC95%	I2
Cualquier malformación	10	1.10	[0.99 - 1.22]	72
Cardiopatía congénita	13	1.05	[0.93 - 1.19]	78
Comunicación interventricular	7	1.22	[0.88 - 1.68]	86
Malformación orofacial	7	1.17	[1.04 - 1.32]	0
Labio hendido	3	0.94	[0.61 - 1.44]	33
Paladar hendido	4	1.35	[0.76 - 2.4]	52

cualquier malformación congénita con el ondansetrón (RM 1.1; IC95%: 0.99-1.22; I2: 72%) **(Cuadro 3)**. La heterogeneidad de los resultados de los estudios es importante.

El cálculo de muestra hipotético en un estudio de cohortes para tener un poder necesario y encontrar diferencias en la proporción de malformaciones es de 43,688 pacientes por cada rama. En el análisis de subgrupos solo con los estudios con este poder, que son los estudios de Huybrechets, Durmoth y Zambelli,[5,6,20] la asociación continuó sin ser estadísticamente significativa (RM 1.11; IC95: 0.98-1.26; I2:96%), pero la heterogeneidad fue mayor, por lo que hay que tener precaución en la interpretación de estos resultados. **Cuadro S3**

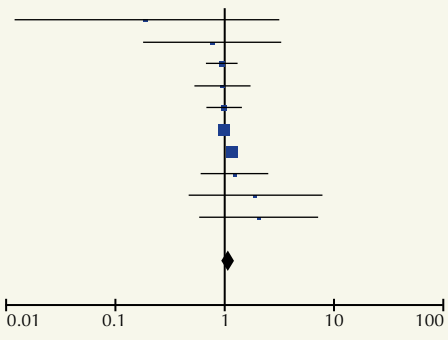
Ondansetrón y riesgo de cardiopatía congénita

El resultado del metaanálisis, con los datos publicados de 11 estudios que suman 324,032 pacientes expuestas a ondansetrón en el primer trimestre del embarazo,[3-5,6,12,16,17,19-22] evidencian que no hay un aumento en la incidencia de cualquier cardiopatía congénita con el ondansetrón (RM 1.05; IC95%: 0.93-1.19; I2 : 78%) **(Cuadro 4)**. Puesto que la heterogeneidad de los estudios en este desenlace fue muy alta se decidió el análisis por subgrupos, aun así la asociación continuó sin ser estadísticamente significativa (RM 1.02; IC95%: 0.88-1.18; I2 94%) aunque la heterogeneidad persistió alta **(Cuadro S4)**, por lo que hay que tener precaución en la interpretación de estos resultados.

Cuadro 3. Riesgo de malformaciones congénitas en hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre

	Expuesto		Control			Razón de momios	Razón de momios
Estudio y subgrupo	Eventos	Total	Eventos	Total	Peso	M-H, Random, IC95%	M-H, Random, IC95%
Asker, 2015	0	65	24745	665572	0.1%	0.20 (0.01, 3.19)	
Berard, 2019	2	31	14402	179106	0.5%	0.79 (0.19, 3.31)	
Dannie Isonn, 2014	38	1349	43620	1501434	8.1%	0.97 (0.70, 1.34)	
Colvin, 2013	12	251	4749	98062	2.9%	0.99 (0.55, 1.76)	
Pasternak, 2013	36	1233	141	4932	6.4%	1.02 (0.70, 1.48)	
Durmuth, 2021	5642	69605	12799	164401	39.5%	1.04 (1.01, 1.08)	
Huybrechts, 2018	3277	88467	54174	1727947	39.2%	1.19 (1.15, 1.23)	
Fejzo, 2016	15	952	16	1286	2.0%	1.27 (0.63, 2.58)	
Elnarson, 2004	6	169	3	162	0.5%	1.95 (0.48, 7.94)	
Sakran, 2021	4	200	7	731	0.7%	2.11 (0.61, 7.28)	
Total (IC95%)		162322		4343633	100.0%	1.10 (0.99, 1.22)	
Eventos totales							

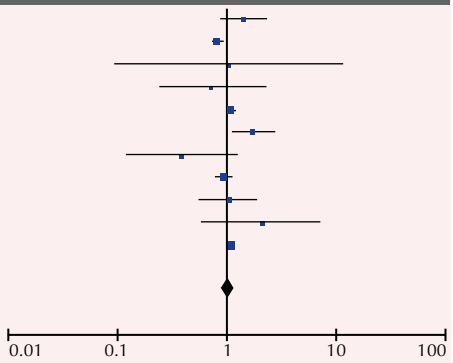
Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.01$; $\chi^2 = 31.58$, df = 9 (p = 0.0002); $I^2 = 72\%$
Prueba del efecto global: Z = 1.78 (p = 0.07)



Cuadro 4. Riesgo de cardiopatías congénitas en hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre

Estudio y subgrupo	Expuesto Eventos	Total	Control Eventos	Total	Peso	Razón de momios M-H, Random, IC95%
Dannkelsonn, 2014	19	1349	14872	1501434	5.5%	1.43 (0.91, 2.25)
Durmuth, 2021	854	150197	1112	164401	21.0%	0.84 (0.77, 0.92)
Elnarson, 2004	1	169	2	359	0.3%	1.06 (0.10, 11.80)
Fejzo, 2016	5	952	9	1286	1.2%	0.75 (0.25, 2.24)
Huybrechts, 2018	835	88467	14577	1727947	21.9%	1.12 (1.04, 1.20)
Lemon, 2020	24	3733	109	29944	5.7%	1.77 (1.14, 2.76)
Masarwe, 2023	4	774	10	774	1.0%	0.40 (0.12, 1.27)
Parker, 2018	206	628	4241	12624	16.1%	0.96 (0.81, 1.14)
Pasternak, 2013	13	1233	50	4932	3.3%	1.04 (0.56, 1.92)
Sakran, 2021	4	200	7	731	0.9%	2.11 (0.61, 7.28)
Zambelli-weinner, 2019	3099	76330	29001	787753	23.1%	1.11 (1.07, 1.15)
Total (IC95%)		324032		4232185	100.0%	1.05 (0.93, 1.19)
Eventos totales	5064		63990			

Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.02$; $\chi^2 = 45.25$, df = 10 ($p < 0.00001$); $I^2 = 78\%$
Prueba del efecto global: Z = 0.86 (p = 0.39)



Ondansetrón y riesgo de defecto del septo interventricular

El resultado del metanálisis, con los datos publicados de 8 estudios que suman 152,912 pacientes expuestas a ondansetrón en el primer trimestre [3,5,6,12,16,19,20,22] evidencian que no hay un aumento en los defectos del septo interventricular con el fármaco (RM: 1.20; IC95%: 0.97-1.48; I2:85%) **(Cuadro 5).** Al analizar los subgrupos, la asociación continúa sin ser estadísticamente significativa (RM 1.11; IC95%: 0.89 -1.39; I2 93%) aunque sí alta la heterogeneidad; por eso es necesario tener precaución en la interpretación de estos resultados. **Cuadro S5**

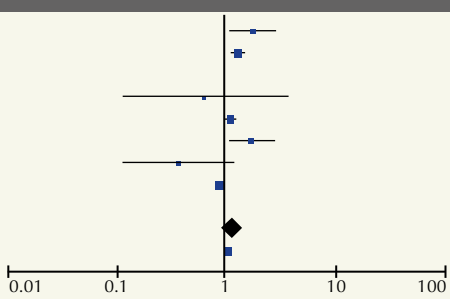
Ondansetrón y riesgo de cualquier defecto orofacial

El resultado del metanálisis con los datos publicados de 7 estudios que suman 167,966 pacientes expuestas a ondansetrón en el primer trimestre del embarazo[4-6,12,13,16,22] evidencian que hay un aumento leve en la incidencia de defectos orofaciales pero estadísticamente significativo (RM: 1.17; IC95%: 1.04-1.32; I2:0%) **(Cuadro 6).**

Cuadro 5. Riesgo de defectos septales en hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre

Estudio y subgrupo	Expuesto Eventos	Total	Control Eventos	Total	Peso	Razón de momios M-H, Random, IC95%
Dannkelsonn, 2014	17	1349	10491	1501434	11.2%	1.81 (1.12, 2.93)
Durmuth, 2021	238	69605	414	164401	22.6%	1.36 (1.16, 1.59)
Elnarson, 2004	0	169	0	162		Not estimable
Fejzo, 2016	2	952	4	1286	1.5%	0.67 (0.12, 3.69)
Huybrechts, 2018	400	88467	6826	1727947	24.5%	1.15 (1.04, 1.27)
Lemon, 2020	24	3733	109	29944	12.2%	1.77 (1.14, 2.76)
Masarwe, 2023	4	774	10	774	2.9%	0.40 (0.12, 1.27)
Zambelli-weinner, 2019	883	76330	9958	787753	25.2%	0.91 (0.85, 0.98)
Total (IC95%)		241379		4213701	100.0%	1.20 (0.97, 1.48)
Eventos totales	1568		27812			

Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.05$; $\chi^2 = 41.26$, df = 6 ($p < 0.00001$); $I^2 = 85\%$
Prueba del efecto global: Z = 1.69 (p = 0.09)

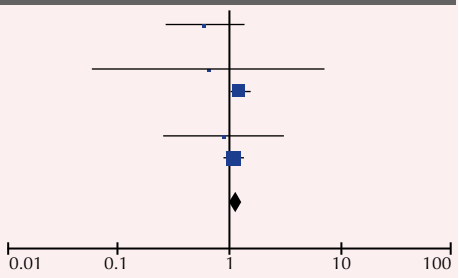


https://doi.org/10.24245/gom.v91i12.9208

Cuadro 6. Riesgo de defectos orofaciales en hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre

Estudio y subgrupo	Expuesto Eventos	Total	Control Eventos	Total	Peso	Razón de momios M-H, Random, IC95%
Anderka, 2012	7	44	926	3965	2.2%	0.62 (0.28, 1.40)
Elnarson, 2004	0	169	0	359		Not estimable
Fejzo, 2016	1	952	2	1286	0.2%	0.68 (0.06, 7.46)
Huybrechts, 2018	124	88467	1912	1727947	43.6%	1.27 (1.06, 1.52)
Masarwe, 2023	0	774	0	774		Not estimable
Pasternak, 2013	3	1233	13	4932	0.9%	0.92 (0.26, 3.24)
Zambelli-weinner, 2019	157	76330	1433	787753	53.0%	1.13 (0.96, 1.33)
Total (IC95%)		167969		2527016	100.0%	1.17 (1.04, 1.32)
Eventos totales	292		4286			

Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 3.59$, df = 4 (p = 0.46); $I^2 = 0\%$
Prueba del efecto global: Z = 2.55 (p = 0.01)



La heterogeneidad de los estudios para este desenlace es baja, lo que da mayor fortaleza al resultado del metanálisis.

Ondansetrón y riesgo de defecto del labio hendido con o sin defecto del paladar

El resultado del metanálisis, con los datos publicados de tres estudios que suman 76,553 pacientes expuestas a ondansetrón en el primer trimestre del embarazo[6,12,13] evidencian que no hay un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de labio hendido (RM: 0.94; IC95%: 0.61-1.44 I2:0%) **(Cuadro 7)**. La heterogeneidad de los estudios para este desenlace es baja, lo que da mayor fortaleza al resultado del metanálisis.

Ondansetrón y riesgo de paladar hendido

El resultado del metanálisis, con los datos publicados de 4 estudios que suman 77,495 pacientes expuestas a ondansetrón en el primer trimestre del embarazo[6,12,13,16] evidencian que no hay un aumento significativo en la incidencia de paladar hendido (RM: 1.35; IC95%: 0.76-2.44; I2 31%) **(Cuadro 8)**. La heterogeneidad de los estudios para este desenlace es baja, lo que le otorga una mayor fortaleza al resultado del metanálisis.

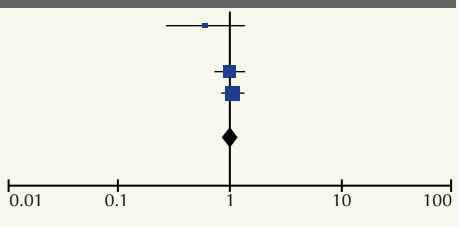
Sesgo de publicación

Al analizar el *funnel plot* de los diferentes desenlaces el sesgo de publicación es bajo porque hay simetría en los resultados de los diferentes estudios.

Cuadro 7. Riesgo de labio hendido en hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre

Estudio y subgrupo	Expuesto Eventos	Total	Control Eventos	Total	Peso	Razón de momios M-H, Random, IC95%
Anderka, 2012	7	44	926	3965	5.0%	0.62 (0.28, 1.40)
Elnarson, 2004	0	169	0	162		Not estimable
Huybrechts, 2018	48	88467	925	1727947	39.4%	1.01 (0.76, 1.35)
Zambelli-weinner, 2019	71	76330	696	787753	55.6%	1.05 (0.82, 1.34)
Total (IC95%)		165010		2519827	100.0%	1.01 (0.84, 1.21)
Eventos totales	126		2547			

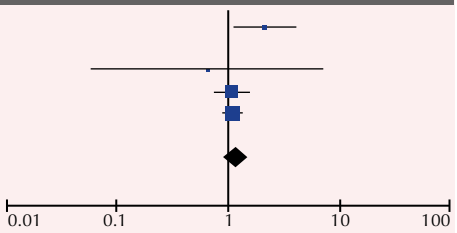
Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 1.50$, df = 2 (p = 0.47); $I^2 = 0\%$
Prueba del efecto global: Z = 0.11 (p = 0.92)



Cuadro 8. Riesgo de paladar hendido en hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre

Estudio y subgrupo	Expuesto Eventos	Total	Control Eventos	Total	Peso	Razón de momios M-H, Random, IC95%
Anderka, 2012	11	44	514	3965	12.0%	2.24 (1.12, 4.46)
Elnarson, 2004	0	169	0	162		Not estimable
Fejzo, 2016	1	952	2	1286	1.1%	0.68 (0.06, 7.46)
Huybrechts, 2018	33	88467	620	1727947	32.3%	1.04 (0.73, 1.48)
Zambelli-weinner, 2019	112	76330	1068	787753	54.6%	1.08 (0.89, 1.32)
Total (IC95%)		165962		2521113	100.0%	1.16 (0.90, 1.50)
Eventos totales	157		2204			

Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.02$; $\chi^2 = 4.35$, df = 3 (p = 0.23); $I^2 = 31\%$
Prueba del efecto global: Z = 1.12 (p = 0.26)



DISCUSIÓN

Levecchia fue quien hizo la primera revisión sistemática de la seguridad del ondansetrón y Kaplan el primer metanálisis (2019).[23,24] Los resultados de este metanálisis no evidencian asociación entre el ondansetrón y las malformaciones congénitas.[24] Posterior a los resultados de Kaplan se publicaron los estudios de Huybrechets y Zambelli.[5,6] Picot emprendió un nuevo metanálisis que incluyó estos dos estudios y encontró un pequeño aumento en el riesgo de defectos orofaciales y del septo interventricular.[25] Más recientemente Cao publicó un nuevo metanálisis en el que el análisis principal no encuentra un aumento en el riesgo de malformaciones orofaciales, pero sí de malformaciones cardiacas.[26] Cao reportó que al efectuar un análisis de sensibilidad, con exclusión de los resultados de Huybrechets, por considerarlo de baja calidad metodológica, no se encontró aumento del riesgo de malformaciones cardiacas.[26]

Los autores de esta publicación efectuamos una revisión del metanálisis, actualizada a mayo 2023, en la que se incluyeron los resultados de Huybrechets por considerarlos información relevante y llevaron a cabo un análisis de subgrupos que incluyó los estudios con el poder suficiente para encontrar diferencias significativas con respecto a malformaciones congénitas cuando la heterogeneidad de los estudios encontrada era alta.

El desenlace principal fue que la asociación del ondansetrón indicado en el primer trimestre del embarazo con cualquier malformación congénita no mostró que fuera estadísticamente significativa (RM 1.1; IC95%: 0.99-1.22; I2: 72%). Estos resultados concuerdan con lo reportado por Kaplan (RM 1.16; IC95%: 0.92-1.45), Picot (RM 1.02; IC95%: 0.98-1.05) y Cao (RM 1.03; IC95%: 0.98-1.09). Puesto que en este desenlace hay concordancia en todos los metanálisis[24,25,26] los autores consideramos que la evidencia actual permite establecer que no hay asociación entre la exposición al ondansetrón y las malformaciones congénitas en general.

En referencia a las malformaciones específicas, en lo aquí publicado se expone que se encontró asociación estadísticamente significativa con cardiopatías congénitas (RM 1.05; IC95%: 0.95-1.19; I2:78%). Esto va en concordancia con los resultados de Kaplan (RM 1.26; IC95%: 0.90-1.77).[24] Picot reporta un incremento mínimo (RM 1.1; IC95%: 1.0 -1.2)[25] y Cao igualmente informó un aumento en la incidencia de cardiopatías (RM 1.06; IC95%: 1.01-1.10).[26] En el análisis de subgrupos no se encontró una asociación estadísticamente significativa (RM = 1.02; IC95%: 0.88-1.18; I2:94%). En este des-

https://doi.org/10.24245/gom.v91i12.9208

enlace se concluye que aunque la evidencia es débil no hay asociación entre la exposición al ondansetrón y las cardiopatías congénitas.

En el caso de defecto de comunicación interventricular la revisión no encontró una asociación estadísticamente significativa (RM 1.2; IC95%: 0.97-1.45; I2: 85%). En el análisis de subgrupos la asociación continuó siendo estadísticamente no significativa (RM 1.11; IC95%: 0.89 -1.39; I2:93%). Kaplan no reporta, específicamente, este desenlace.[24] Picot, por el contrario, reporta un leve incremento (RM 1.11; IC95%: 1.00 -1.23) y en el metanálisis de Cao no se encontró asociación (RM 1.18; IC95%: 0.85-1.65).[25,26] En este desenlace la calidad de la evidencia es baja pero con los datos publicados hasta la actualidad no se encuentra asociación entre la exposición al ondansetrón y defectos del septo interventricular.

En la revisión se encontró un riesgo aumentado de malformaciones orofaciales (RM 1.17; IC95%: 1.04-1.32; I2:0%) a diferencia de lo encontrado por Kaplan (RM 0.89; IC95%: 0.32-2.50) y Cao (RM 1.09; IC95%: 0.95-1.25).[24,26] Picot reportó un leve incremento en este tipo de malformaciones (RM 1.22; IC95%: 1.0-1.49).[25] Los dos estudios con mayor peso para este resultado son los de Huybrechets y Zambelli.[5,6] Huybrechets establece la exposición al ondansetrón con base en la prescripción médica, por lo que no es posible establecer si la paciente realmente tomó el medicamento y si lo hizo en qué dosis o por cuánto tiempo. En el estudio de Zambelli la exposición al ondansetrón se basó en las reclamaciones a las compañías de seguros, por lo que nuevamente es difícil establecer la exposición exacta al medicamento.[5,6]

Si bien estos estudios tienen estas limitaciones son la mejor información disponible al momento, por eso se incluyeron en el análisis. En este desenlace, la heterogeneidad de los estudios es baja, por lo que la evidencia permite concluir un leve pero estadísticamente significativo aumento de los defectos orofaciales.

En la revisión no se encontró un riesgo aumentado de malformaciones como la hendidura de labio (con o sin paladar) (RM 0.94; IC95%: 0.61-1.44; I2:0%). Este desenlace no lo especifican Kaplan ni Cao en sus metanálisis y está en concordancia con los resultados de Picot y su grupo (RM 1.00; IC95%: 0.83-1.20).[24,25,26] En los defectos de paladar hendido tampoco se encontró un mayor riesgo con la exposición al ondansetrón (RM 1.35; IC95%: 0.76-2.4; I2:31%), esto en concordancia con lo reportado por Kaplan (RM 1.13; IC95%: 0.43-2.97) y de Picot (RM 1.27; IC95%: 0.86-1.88).[24,25] Cao no discrimina este desenlace por separado.[26] En este desenlace la heterogeneidad de los estudios es baja, hecho que hace más sólidos los resultados del metanálisis.

Implicaciones para la clínica

Los desenlaces del estudio alertan acerca de la posible asociación entre la exposición al ondansetrón en el primer trimestre del embarazo y malformaciones orofaciales. Si bien esta asociación es baja, la certeza de la evidencia también lo es por provenir de estudios observacionales. Sin duda hacen falta más estudios, con diseños metodológicos estrictos y consideraciones éticas específicas que permitan establecer una respuesta contundente a la pregunta de investigación.

El ondansetrón es un medicamento con gran eficacia para el control de las náuseas y vómitos del embarazo, con menores efectos secundarios pero, como en todo acto médico, debe evaluarse el riesgo-beneficio, tal como lo recomiendan las guías internacionales.[28] Su indicación es de segunda línea, cuando las medidas no farmacológicas y los fármacos de primera línea no han resultado efectivos.

CONCLUSIONES

De la revisión y metanálisis se desprende que la indicación del ondansetrón en el primer trimestre del embarazo no se asocia con un aumento de malformaciones congénitas en general, ni con un incremento de cardiopatías, labio o paladar hendido, pero sí con un incremento leve del riesgo de malformaciones orofaciales.

REFERENCIAS

1. Siminerio LL, Bodnar LM, Venkataramanan R, Caritis SN. Ondansetron Use in Pregnancy. Obstet Gynecol 2016; 127 (5): 873-77. doi: 10.1097/AOG.0000000000001375
2. Slattery J, Quinten C, Candore G, Pinheiro L, Flynn R, Kurz X, et al. Ondansetron use in nausea and vomiting during pregnancy: A descriptive analysis of prescription patterns and patient characteristics in UK general practice. Br J Clin Pharmacol 2022; 88 (10): 4526-39.
3. Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. Reprod Toxicol 2014; 50: 134-7. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.10.017
4. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Sakran R, Shechtman S, Arnon J, Diav-Citrin O. Pregnancy outcome following in-utero exposure to ondansetron: A prospective comparative observational study. Reprod Toxicol 2021; 99: 9-14. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.11.005
5. Huybrecht KF, Hernández-DíazS, StraubL, et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. JAMA 2018; 320 (23): 2429-37. doi:10.1001/jama.2018.18307
6. Zambelli-WeinerA,ViaC,YuenM,WeinerDJ, Kirby RS. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. Reprod Toxicol 2019; 83: 14-20. doi:10.1016/j.reprotox.2018.10.010
7. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting_en.pdf
8. Wells G, Shea B, D. O'Connell, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses (2019).
9. Schrager NL, Parker SE, Werler MM, for the National Birth Defects Prevention Study. The association of nausea and vomiting of pregnancy, its treatments, and select birth defects: Findings from the National Birth Defect Prevention Study. Birth Defects Res 2023; 115 (3): 275-28. doi: 10.1002/bdr2.2096
10. Van Bennekom CM, Park SE, Anderka M, Louik C, Mitchell AA. Ondansetron for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy and the risk of birth defects. Pharma- coepidemiol Drug Saf 2015; 24: 401-2.
11. Andersen JT, Jimenez-Solem E, Andersen NL, Poulsen HE. Abstract 25, pregnancy session 1. In: ondansetron use in early pregnancy and the risk of congenital malformations. A register based nationwide control study. Montreal (Canada): Interna- tional Society of Pharmacoepidemiology, 2013.
12. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. BJOG 2004; 111 (9): 940-3. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00236.x
13. Anderka M, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Hernández-Diaz S, Rasmussen SA; National Birth Defects Prevention Study. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2012; 94 (1): 22-30. doi:10.1002/bdra.22865
14. Colvin L, Gill AW, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Off-label use of ondansetron in pregnancy in Western Australia. Biomed Res Int 2013; 2013: 909860. doi: 10.1155/2013/909860
15. Asker C, Norstedt Wikner B, Källén B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61 (12): 899-906. doi: 10.1007/s00228-005-0055-1
16. Fejzo MS, MacGibbon KW, Mullin PM. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes in the United States. Reprod Toxicol 2016; 62: 87-91. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.04.027
17. Parker SE, Van Bennekom C, Anderka M, Mitchell AA. National birth defects prevention study. Ondansetron for treatment of nausea and vomiting of pregnancy and the risk of specific birth defects. Obstet Gynecol 2018; 132 (2): 385-94. doi: 10.1097/AOG.0000000000002679
18. Bérard A, Sheehy O, Gorgui J, Zhao JP, Soares de Moura C, Bernatsky S. New evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and vomiting of pregnancy. J Clin Epidemiol 2019; 116: 39-48. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.07.014
19. Lemon LS, Bodnar LM, Garrard W, Venkataramanan R, Platt RW, Marroquin OC, Caritis SN. Ondansetron use in the first trimester of pregnancy and the risk of neonatal ventricular septal defect. Int J Epidemiol 2020; 49 (2): 648-56. doi: 10.1093/ije/dyz255
20. Dormuth CR, Winquist B, Fisher A, Wu F, Reynier P, Suissa S, Dahl M, Ma Z, Lu X, Zhang J, Raymond CB, Filion KB, Platt RW, Moriello C, Paterson JM; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Comparison of pregnancy outcomes of patients treated with ondansetron vs alternative antiemetic medications in a multinational, Population-Based Cohort. JAMA Netw Open 2021; 4 (4): e215329. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5329
21. Sakran R, Shechtman S, Arnon J, Diav-Citrin O. Pregnancy outcome following in-utero exposure to on-

https://doi.org/10.24245/gom.v91i12.9208

dansetron: A prospective comparative observational study. Reprod Toxicol 2021; 99: 9-14. doi:10.1016/j.reprotox.2020.11.005

22. Masarwe S, Shvartsur R, Hadar E, Betesh-Abay B, Peleg N, Azab AN. Ondansetron use during pregnancy: birth defects and obstetric outcomes. Clin Nurs Res 2023; 32 (4): 705-11. doi: 10.1177/10547738231159062
23. Lavecchia M, Chari R, Campbell S, Ross S. Ondansetron in Pregnancy and the Risk of Congenital Malformations: A Systematic Review. J Obstet Gynaecol Can 2018; 40 (7): 910-18. doi: 10.1016/j.jogc.2017.10.024
24. Kaplan YC, Richardson JL, Keskin-Arslan E, Erol-Coskun H, Kennedy D. Use of ondansetron during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. Reprod Toxicol 2019; 86: 1-13. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.03.001
25. Picot C, Berard A, Grenet G, Ripoche E, Cucherat M, Cottin J. Risk of malformation after ondansetron in pregnancy: An updated systematic review and meta-analysis. Birth Defects Res 2020; 112 (13): 996-1013. doi:10.1002/bdr2.1705
26. Cao X, Sun M, Yang Q, Wang Q, Hou L, Wang J, Wu Y, Ge L. Risk of abnormal pregnancy outcomes after using Ondansetron during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022; 13: 951072. doi:10.3389/fphar.2022.951072
27. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol 2018; 131 (1): e15-e30.

SUPLEMENTOS

Cuadro S1. Estrategia de búsqueda (continúa en la siguiente página)

Base de datos: MEDLINE vía OIVD		
Fecha: 21- 5 -2023		
Núm.	**búsqueda**	**Resultados**
1	exp pregnancy/	1001507
2	preg*.mp.	1149009
3	gestation.mp.	133833
4	exp Hyperemesis Gravidarum/	1774
5	nausea.mp.	78122
6	vomiting.mp.	89985
7	or/1-6	1304130
8	exp ONDANSETRÓN/	3324
9	7 and 8	2012
10	clinical trial.mp. or clinical trial.pt. or random:.mp. or tu.xs.	6559842
11	9 and 10 1928	1928
12	limit 11 to humans	1821
13	limit 12 to pregnancy - wide	191

Cuadro S1. Estrategia de búsqueda (continuación)

Base de datos: EMBASE		
Fecha: 21- 5 -2023		
Num	búsqueda	Resultados
1	´pregnancy´	1,115,918
2	preg*´:ab,ti	1,115,918
3	gestation´:ab,ti	184,653
4	#1 OR #2 OR #3	1,168,448
5	ONDANSETRÓN´	22,061
6	#4 AND #5	857

Base de datos: LILIACS		
Fecha: 21- 5 -2023		
Num	búsqueda	Resultados
1	Embarazo	37094
2	ONDANSETRÓN	110
3	Embarazo AND ONDANSETRÓN	8

Cuadro S2. Clasificación riesgos de sesgos

Estudio	Selección	Camparabilidad	Desenlace	Total
Huybrechets	4	2	2	8
Zambelli - weinner	4	2	2	8
lemon	4	2	1	7
Durmut	4	2	1	7
Dannielsonn	4	2	1	7
Fejzo	4	2	1	7
Masarwe	4	2	1	7
Parker	4	2	2	8
Sakran	4	2	1	7
PasternaK	4	2	2	8
Colvin	4	2	1	7
Einarson	4	2	1	7
Anderka	4	2	1	7
Asker	4	2	1	7
Berard	4	2	1	7

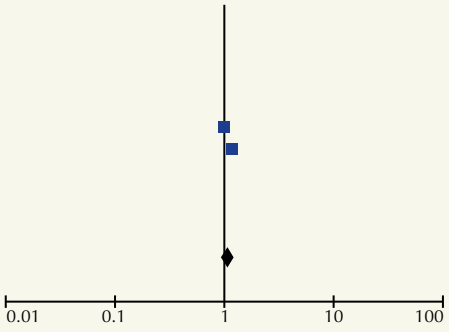
Newcastle Ottawa scale.

https://doi.org/10.24245/gom.v91i12.9208

Cuadro S3. Riesgo de malformaciones congénitas en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre; análisis de subgrupos

Estudio y subgrupo	Expuesto Eventos	Expuesto Total	Control Eventos	Control Total	Peso	Razón de momios M-H, Random, IC95%
Asker, 2015	0	65	24745	665572	0.0%	0.20 (0.01, 3.19)
Berard, 2019	2	31	14402	179106	0.0%	0.79 (0.19, 3.31)
Dannie Isonn, 2014	38	1349	43620	1501434	0.0%	0.97 (0.70, 1.34)
Colvin, 2013	12	251	4749	98062	0.0%	0.99 (0.55, 1.76)
Pasternak, 2013	36	1233	141	4932	0.0%	1.02 (0.70, 1.48)
Durmuth, 2021	5642	69605	12799	164401	50.2%	1.04 (1.01, 1.08)
Huybrechts, 2018	3277	88467	54174	1727947	49.8%	1.19 (1.15, 1.23)
Fejzo, 2016	15	952	16	1286	0.0%	1.27 (0.63, 2.58)
Elnarson, 2004	6	169	3	162	0.0%	1.95 (0.48, 7.94)
Sakran, 2021	4	200	7	731	0.0%	2.11 (0.61, 7.28)
Total (IC95%)		158072		1892348	100.0%	1.11 (0.98, 1.26)
Eventos totales	8919		66973			

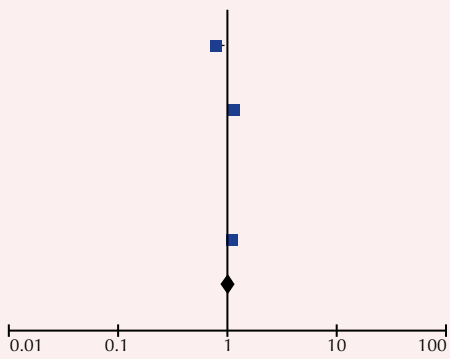
Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.01$; $\chi^2 = 27.09$, df = 1 ($p < 0.00001$); $I^2 = 96\%$
Prueba del efecto global: Z = 1.68 (p = 0.09)



Cuadro S4. Riesgo de cardiopatías congénitas en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre; análisis de subgrupos

Estudio y subgrupo	Expuesto Eventos	Expuesto Total	Control Eventos	Control Total	Peso	Razón de momios M-H, Random, IC95%
Dannielsonn, 2014	19	1349	14872	1501434	0.0%	1.43 (0.91, 2.25)
Durmuth, 2021	854	150197	1112	164401	31.8%	0.84 (0.77, 0.92)
Elnarson, 2004	1	169	2	359	0.0%	1.06 (0.10, 11.80)
Fejzo, 2016	5	252	9	1286	0.0%	0.75 (0.25, 2.24)
Huybrechts, 2018	835	88467	14577	1727947	33.2%	1.12 (1.04, 1.20)
Lemon, 2020	24	3733	109	29944	0.0%	1.77 (1.14, 2.76)
Masarwe, 2023	4	774	10	774	0.0%	0.40 (0.12, 1.27)
Parker, 2018	206	628	4241	12624	0.0%	0.96 (0.81, 1.14)
Pasternak, 2013	13	1233	50	4932	0.0%	1.04 (0.56, 1.92)
Sakran, 2021	4	200	7	731	0.0%	2.11 (0.61, 7.28)
Zambelli-weinner, 2019	3099	76330	29001	787753	35.0%	1.11 (0.07, 1.15)
Total (IC95%)		314994		2680101	100.0%	1.02 (0.88, 1.18)
Eventos totales	4788		44690			

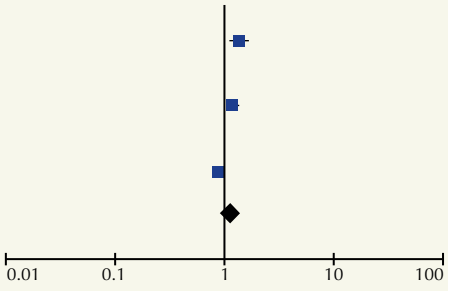
Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.02$; $\chi^2 = 32.94$, df = 2 ($p < 0.00001$); $I^2 = 94\%$
Prueba del efecto global: Z = 0.23 (p = 0.82)



Cuadro S5. Riesgo de defecto de septo interventricular en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre; análisis de subgrupos

Estudio y subgrupo	Expuesto Eventos	Expuesto Total	Control Eventos	Control Total	Peso	Razón de momios M-H, Random, IC95%
Dannielsonn, 2014	17	1349	10491	1501434	0.0%	1.81 (1.12, 2.93)
Durmuth, 2021	238	69605	414	164401	30.7%	1.36 (1.16, 1.59)
Elnarson, 2004	0	169	0	162		Not estimable
Fejzo, 2016	2	952	4	1286	0.0%	0.67 (0.12, 3.69)
Huybrechts, 2018	400	88467	6826	1727947	34.0%	1.15 (1.04, 1.27)
Lemon, 2020	24	3733	109	29944	0.0%	1.77 (1.14, 2.76)
Masarwe, 2023	4	774	10	774	0.0%	0.40 (0.12, 1.27)
Zambelli-weinner, 2019	883	76330	9958	787753	35.0%	0.91 (0.85, 0.98)
Total (IC95%)		234402		2680101	100.0%	1.11 (0.89, 1.39)
Eventos totales	1521		17198			

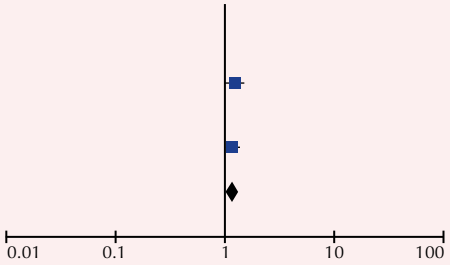
Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.03$; $\chi^2 = 27.12$, df = 2 ($p < 0.00001$); $I^2 = 93\%$
Prueba del efecto global: Z = 0.93 (p = 0.34)



Cuadro S6. Riesgo de defectos orofaciales en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre; análisis de subgrupos

Estudio y subgrupo	Expuesto Eventos	Total	Control Eventos	Total	Peso	Razón de momios M-H, Random, IC95%
Anderka, 2012	7	44	926	3965	0.0%	0.62 (0.28, 1.40)
Elnarson, 2004	0	169	0	359		Not estimable
Fejzo, 2016	1	952	2	1286	0.0%	0.68 (0.06, 7.46)
Huybrechts, 2018	124	88467	1912	1727947	45.2%	1.27 (1.06, 7.52)
Masarwe, 2023	0	774	0	774		Not estimable
Pasternak, 2013	3	1233	13	4932	0.0%	0.92 (0.26, 3.24)
Zambelli-weinner, 2019	157	76330	1433	787753	54.8%	1.13 (0.96, 1.33)
Total (IC95%)		164797		2515700	100.0%	1.19 (1.05, 1.35)
Eventos totales	281		3345			

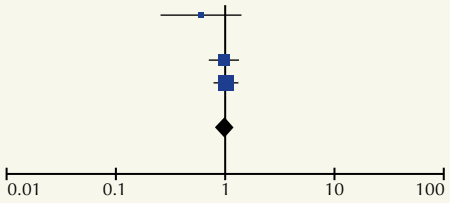
Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.82$, df = 1 (p = 0.36); $I^2 = 0\%$
Prueba del efecto global: Z = 2.80 (p = 0.005)



Cuadro S7. Funnel plot. Riesgo de labio hendido en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre

Estudio y subgrupo	Expuesto Eventos	Total	Control Eventos	Total	Peso	Razón de momios M-H, Random, IC95%
Anderka, 2012	7	44	926	3965	5.0%	0.62 (0.28, 1.40)
Elnarson, 2004	0	169	0	162		Not estimable
Huybrechts, 2018	48	88467	925	1727947	39.4%	1.01 (0.76, 1.35)
Zambelli-weinner, 2019	71	76330	696	787753	55.6%	1.05 (0.82, 1.34)
Total (IC95%)		165010		2519827	100.0%	1.01 (0.84, 1.21)
Eventos totales	126		2547			

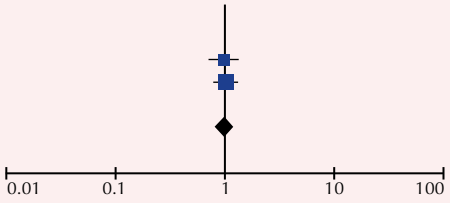
Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 1.50$, df = 2 (p = 0.47); $I^2 = 0\%$
Prueba del efecto global: Z = 0.11 (p = 0.92)



Cuadro S8. Riesgo de labio hendido en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre; análisis de subgrupos

Estudio y subgrupo	Expuesto Eventos	Total	Control Eventos	Total	Peso	Razón de momios M-H, Random, IC95%
Anderka, 2012	7	44	926	3965	0.0%	0.62 (0.28, 1.40)
Elnarson, 2004	0	169	0	162		Not estimable
Huybrechts, 2018	48	88467	925	1727947	41.5%	1.01 (0.76, 1.35)
Zambelli-weinner, 2019	71	76330	696	787753	58.5%	1.05 (0.82, 1.34)
Total (IC95%)		164797		2515700	100.0%	1.04 (0.86, 1.25)
Eventos totales	119		1621			

Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.04$, df = 1 (p = 0.84); $I^2 = 0\%$
Prueba del efecto global: Z = 0.37 (p = 0.71)

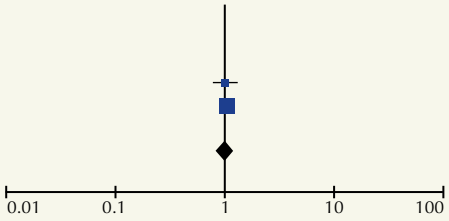


https://doi.org/10.24245/gom.v91i12.9208

Cuadro S9. Riesgo de labio hendido en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre; análisis de subgrupos

Estudio y subgrupo	Expuesto Eventos	Expuesto Total	Control Eventos	Control Total	Peso	Razón de momios M-H, Random, IC95%
Anderka, 2012	11	44	514	3965	0.0%	2.24 (1.12, 4.46)
Elnarson, 2004	0	169	0	162		Not estimable
Fejzo, 2016	1	952	2	1286	0.0%	0.68 (0.06, 7.46)
Huybrechts, 2018	33	88467	920	1727947	23.6%	1.04 (0.73, 1.48)
Zambelli-weinner, 2019	112	76330	1068	787753	76.4%	1.08 (0.89, 1.32)
Total (IC95%)		164797		2515700	100.0%	1.07 (0.90, 1.27)
Eventos totales	145		1688			

Heterogeneidad; $Tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.04$, df = 1 (p = 0.84); $I^2 = 0\%$
Prueba del efecto global: Z = 0.80 (p = 0.42)



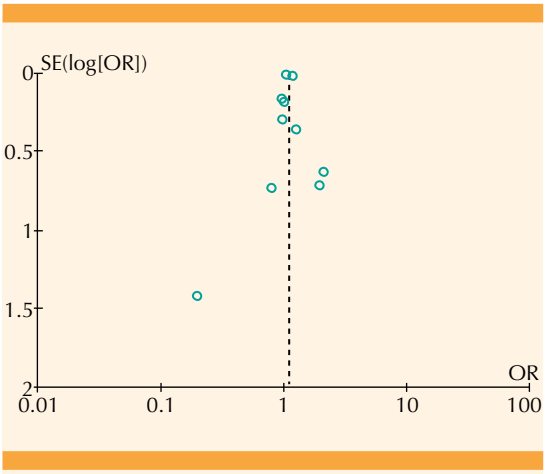


Figura S1. Funnel plot. Riesgo de malformaciones congénitas en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre.

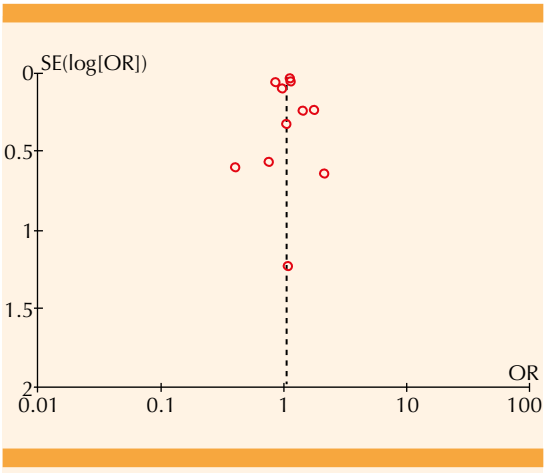


Figura S2. Funnel plot. Riesgo de cardiopatías congénitas en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre.

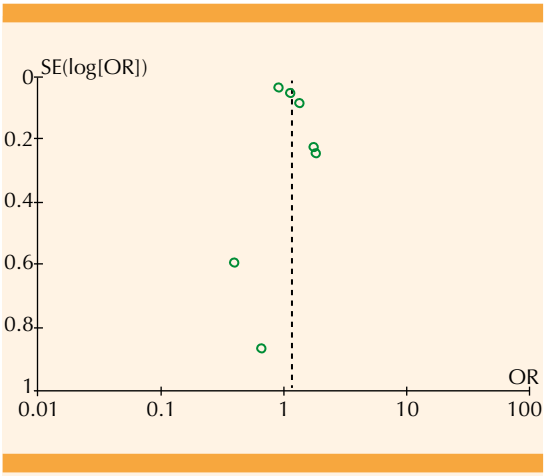


Figura S3. Funnel plot. Riesgo de defecto de septo interventricular en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre.

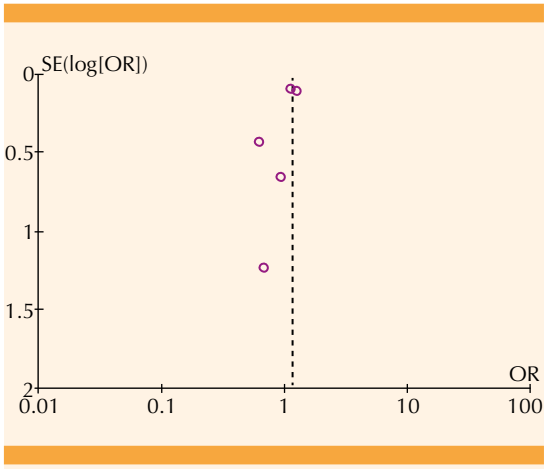


Figura S4. Funnel plot. Riesgo de defectos orofaciales en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre.

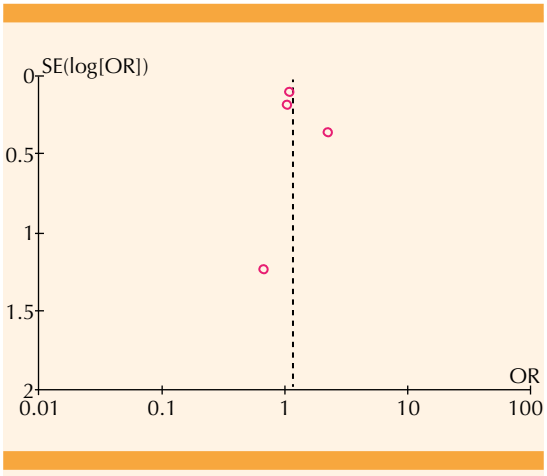


Figura S5. Funnel plot. Riesgo de labio hendido en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre.

https://doi.org/10.24245/gom.v91i12.9208