

Cisapride: controversias sobre su eficacia y seguridad en niños

Bres. Federico Cristiani ¹, Liriana Lucas ¹, Dres. Noelia Speranza ², Luciana Nanni ³, Gustavo Giachetto ⁴

1. Ayudantes Depto. Farmacología y Terapéutica.

2. Asistente Depto. Farmacología y Terapéutica.

3. Dra. Química Farmacéutica, Jefa Depto. Farmacia del Centro Hospitalario Pereira Rosell, Coordinadora CIEM.

4. Prof. Agregado Depto. Farmacología y Terapéutica, Prof. Adjunto Clínica Pediátrica; Coordinador CIEM.

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Centro de Información y Evaluación de Medicamentos (CIEM).

Fecha recibido: 19 de julio de 2006.

Fecha aprobado: 2 de agosto de 2006.

Introducción

El cisapride es un fármaco proquinético, de estructura química similar a la procainamida, que estimula la actividad motora de todos los segmentos del tracto gastrointestinal. Es un agonista serotoninérgico de los receptores 5HT₄ que facilita la liberación de acetilcolina desde los plexos mientéricos ⁽¹⁾.

Este fármaco es utilizado en el tratamiento de numerosos trastornos de la motilidad gastrointestinal. En niños se indica principalmente en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Sin embargo los datos sobre su eficacia en esta población son contradictorios. Por otra parte, diversas publicaciones muestran que el cisapride induce prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. Esto ha generado preocupación con relación a la seguridad de este fármaco durante su administración prolongada.

En este artículo se realiza una puesta al día con relación a la eficacia y seguridad de cisapride en niños con ERGE.

Metodología

Se realizó una búsqueda de información en la base de datos Medline, en el período 1995–2006, utilizando como palabras clave “cisapride”, “gastroesophageal reflux”, “treatment outcome” y “safety”. La búsqueda se limitó a menores de 18 años. Para evaluar la eficacia y seguridad del fármaco se incluyeron metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados. En la evaluación de la seguridad del fármaco también se analizaron comunicaciones de casos y series de casos y las opiniones de expertos en farmacovigilancia del Instituto Catalán de Farmacología.

Eficacia

En la mayoría de las guías internacionales de diagnóstico y tratamiento de RGE, así como en las pautas del Centro Hospitalario Pereira Rosell, se recomienda utilizar cisapride cuando las medidas no farmacológicas han fracasado ⁽²⁻⁴⁾. No obstante en muchos de estos países el fármaco ha sido retirado del mercado.

La evidencia disponible sobre su eficacia terapéutica es contradictoria.

Se dispone de una revisión Cochrane en la que se incluyeron siete estudios clínicos controlados con placebo que evaluó la eficacia de cisapride para reducir los síntomas de RGE en 236 niños. En esta revisión la eficacia de cisapride no fue superior a la del placebo ⁽⁵⁾.

En un metaanálisis sobre diez ensayos clínicos controlados con placebo (n = 415), el uso de cisapride se asoció con una disminución estadísticamente significativa en la media del índice de reflujo en la pHmetría de 24 horas ⁽⁶⁾. Sin embargo, debido a que el índice de reflujo en 24 horas no tiene buena correlación con los síntomas, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la severidad de los vómitos, el número de episodios de reflujo de más de 5 minutos de duración y en el número de niños con esofagitis al final del seguimiento ⁽⁶⁾.

Seguridad

La seguridad del cisapride comenzó a ser cuestionada en 1995 luego de la comunicación del primer caso de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares en un adulto que recibió dosis elevadas de este fármaco. Un año después, Lewin y colaboradores describieron el primer caso en niños. Se trataba de un lactante de 2 meses portador de RGE, que durante el tratamiento con cisapride presentó bradicardia con bloqueo AV 2:1 y prolongación del intervalo QT. Estas alteraciones mejoraron tras la suspensión del tratamiento ⁽⁷⁾.

En el año 2000, la Food and Drug Administration (FDA) y el laboratorio fabricante de cisapride decidieron el retiro de este medicamento del mercado farmacéutico de los Estados Unidos debido al riesgo de arritmias ventriculares ^(1,8,9). Otras agencias reguladoras de medicamentos de la Comunidad Europea y Canadá han adoptado medidas restrictivas sobre la comercialización de fármacos conteniendo este principio activo ⁽¹⁰⁾.

En Argentina, en junio de este año, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) retiró en forma preventiva el cisapride del mercado farmacéutico.

El cisapride produce prolongación del intervalo QT. Este efecto se debe al bloqueo selectivo de los canales de potasio en el miocardio específico, con la consiguiente disminución de la corriente de salida del mismo. Esto prolonga la repolarización y la duración del potencial de acción ⁽¹⁾. La prolongación del QT aumenta el riesgo de arritmias cardíacas graves (torsades de pointes) y muerte súbita.

Este riesgo arritmogénico aumenta cuando el intervalo QTc supera 450 milisegundos ⁽¹¹⁾. Sin embargo, debido a que la prolongación del QTc por encima de estos valores no siempre se traduce en arritmias graves, el riesgo arritmogénico del cisapride es difícil de cuantificar ⁽⁵⁾.

Se describen los siguientes factores de riesgo ^(1,11) para el desarrollo de arritmias cardíacas por cisapride:

- Prolongación del intervalo QT y trastornos del ritmo previos al inicio del tratamiento.
- Alteraciones hidroelectrolíticas concomitantes (hipopotasemia o hipomagnesemia).
- Cardiopatía estructural previa.
- Insuficiencia hepática o renal.
- Hipotiroidismo.
- Administración concomitante de fármacos inhibidores del CYP3A4 (macrólidos, antifúngicos imidazólicos, antidepresivos como nefazodona), arritmogénicos o que puedan producir alteraciones hidroelectrolíticas.
- Administración de dosis elevadas de cisapride (> 0,8 mg/kg/día, la dosis no debe exceder la recomendada en el adulto de 80 mg/día) ⁽¹²⁾.

Se dispone de varios estudios evaluando el riesgo de prolongación del intervalo QTc y/o de arritmias ventriculares con el uso de cisapride en niños sin factores de riesgo.

En varios estudios no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de arritmias entre los grupos tratados con cisapride y placebo. En estos estudios las dosis utilizadas fueron 0,6 o 0,8 mg/kg/día ^(5,6,8,9,13,14).

En otro estudio, se compararon los efectos de cisapride sobre el electrocardiograma de 35 pacientes de 0,4 a 18 años con los electrocardiogramas de 1.000 pacientes de un grupo control. Se observó prolongación del intervalo QTc mayor a 450 milisegundos en 11 electrocardiogramas de los 35 pacientes tratados con cisapride (31%). En dos de estos niños, tratados concomitantemente con macrólidos, se documentó torsades de pointes. En este estudio no se realizaron electrocardiogramas previos al inicio del tratamiento con cisapride por lo que no es posible determinar con certeza la asociación causal ⁽¹⁵⁾.

En un estudio con niños pretérmino no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prolongación del intervalo QTc con el uso de cisapride vs placebo ⁽¹³⁾.

Comentarios

De la evidencia disponible se puede concluir que:

1. No existen datos suficientes que apoyen la eficacia de cisapride en el tratamiento de ERGE en niños.
2. Existen varias comunicaciones de la asociación de cisapride con prolongación del intervalo QTc y aumento del riesgo de arritmias ventriculares.
3. Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de este evento adverso.

En función de esto parece razonable, antes de indicar cisapride, evaluar en forma crítica la relación riesgo-beneficio en cada paciente. En caso de decidir su prescripción se recomienda realizar electrocardiograma previo al inicio del tratamiento y

reiterarlo en forma periódica cada seis meses. Se recomienda, además, evitar su administración en niños con factores de riesgo conocidos.

Referencias bibliográficas

1. **Parischa PJ.** Procinéticos, antieméticos y fármacos utilizados en el síndrome de intestino irritable. En: Harma J, Limbird L, Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10 ed. México: McGraw Hill, 2003: 1035-51.
2. **Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, Boige N, Bouquet J, Cadranel S, et al.** A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease. Working Group of the European Society of Paediatric Gastro-enterology and Nutrition (ESPGAN). *Eur J Pediatr* 1993; 152(9): 704-11.
3. **Rudolph C, Mazur L, Liptak G, Baker R, Boyle J, Colletti R, et al.** Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(Suppl 2): S1-31.
4. **Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Medicina. Clínicas Pediátricas "A", "B" y "C" ; Centro Hospitalario Pereira Rossell. Departamento de Emergencia Pediátrica.** Pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención. 5 ed. Montevideo: Oficina del Libro AEM, 2005.
5. **Augood C, MacLennan S, Gilbert R, Logan S.** Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD002300. DOI: 10.1002/14651858.CD002300.
6. **Dalby-Payne J, Morris A, Craig J.** Meta-analysis of randomized controlled trials on the benefits and risks of using cisapride for the treatment of gastroesophageal reflux in children. 2003; 18(2): 196-202.
7. **Lewin M, Bryant R, Fenrich A, Grifka R.** Cisapride induced long QT interval. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18 (2): 196-202.
8. **Tamariz-Martel A, Baño A, Sánchez M, Montero C, de Acuña M, Cano J.** Effects of Cisapride on QT Interval in Children. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(1): 89-93.
9. **Levy J, Hayes C, Kern J, Harris J, Flores A, Hyams J, et al.** Does Cisapride Influence Cardiac Rhythm? Results of a United States Multycenter, Double Blind, Placebo Controlled Pediatric Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 458-63.
10. Cisapride: suspensión de comercialización en España [en línea] *Bol Fármacos* 2005; 8 (1) <<http://www.boletinfarmacos.org> > [consulta: 10 jul 2006].
11. **Fundació Institut Català de Farmacologia.** Alargamiento del intervalo QT por fármacos [en línea]. *Butlletí groc* 2001; 14 (2): 7-8 <<http://www.icf.uab.es>> [consulta: 10 jul 2006].
12. **Shulman R, Boyle J, Colletti R, Friedman R, Heyman M, Keams G et al.** An updated medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 232-3.
13. **Levine A, Fogelman R, Sirota L, Zangen Z, Shamir R, Dinari G.** QT interval in Children and Infants Receiving Cisapride. *Pediatrics* 1998;101: 9-10.
14. **Ramírez-Mayans J, Garrido-García L, Huerta-Tecanhuey A, Gutierrez-Castrellón P, Cervantes-Bustamante R, Mata-Rivero N et al.** Cisapride and QTc Interval in Children. *Pediatrics* 2000;106: 1028-1030.
15. **Laneau Hill S, Evangelista J, Pizzi A, Mobassaleh M, Fulton D, Berul C.** Proarrhythmia Associated With Cisapride in Children. *Pediatrics* 1998; 101:1053-1056.

Correspondencia: Dr. Gustavo Giachetto
Avda. Italia s/n, Hospital de Clínicas, 1^{er} piso.
E- mail: ggiachet@hc.edu.uy