

INFORME ETS CISAPRIDE EN ENFERMEDAD DE REFLUJO REFRACTARIA Y DISMOTILIDAD GASTROINTESTINAL REFRACTARIA

Autor: Marcela Rousseau

OBJETIVO

El objetivo de este informe es sintetizar la evidencia científica sobre efectividad y seguridad de cisapride en formas refractarias de enfermedad de reflujo gastroesofágico y dismotilidad gastrointestinal (incluyendo gastroparesia y pseudobstrucción) en respuesta al pedido de incorporación del **Scio. de Gastroenterología**.

Contexto clínico del uso de cisapride

El **reflujo gastroesofágico (RGE)** es un síntoma gastrointestinal frecuente en la población infantil. La mayor incidencia se da a partir de los 4 meses de edad y generalmente se resuelve espontáneamente entre el primero y segundo año de vida en la mayoría de los infantes.¹ La regurgitación ha sido reportada en el 40 al 65% de los niños lactantes sanos, y disminuye al 1% al año de edad. El **RGE** es muy frecuente en pacientes prematuros; la incidencia en prematuros menores a 34 semanas se estima aproximadamente en 22%.¹ La **Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)** es un proceso patológico caracterizado por poca ganancia de peso, signos de esofagitis, síntomas respiratorios persistentes y cambios neuro-conductuales.² La **ERGE** tiene un rango de incidencia que va de 0.3 % a 18%² en población pediátrica. Los síntomas varían de acuerdo a la edad de los pacientes, siendo sus complicaciones: transformación de Barret (estado metaplásico del epitelio columnar del esófago), neumonías recurrentes, aspiración, y posibilidad de muerte súbita infantil, además ha sido asociado a asma.³

Actualmente el conocimiento más exhaustivo de la fisiopatología de la ERGE, derivado de la introducción de los estudios funcionales (manometría esofágica y pH-metría), permite afirmar que su patogenia es multifactorial, aceptándose que la ERGE sería el resultado del desequilibrio entre factores defensivos y factores agresivos al nivel de la mucosa esofágica. Así, la barrera anti-reflujo, el aclaramiento esofágico que permite la normalización del pH intraesofágico merced al peristaltismo primario y la resistencia de la mucosa esofágica actuarían como factores defensivos, mientras el ácido refluído desde el estómago y, en menor medida, la pepsina y las sales biliares actuarían como factores agresivos y mediadores principales de la lesión tisular. La ruptura del equilibrio entre factores defensivos y factores agresivos se produciría fundamentalmente por la disfunción de la barrera anti-reflujo y en menor medida por la disfunción del aclaramiento esofágico. Parte del tratamiento lo constituyen los **procinéticos**. La necesidad del uso de **procinéticos** también se amplía a patologías como las relacionadas a desórdenes de motilidad intestinal que pueden causar alteraciones en la ingesta calórica, disminución del crecimiento y desarrollo y muchas veces requieren nutrición parenteral (NP) a largo plazo. Diversas publicaciones ubican a los desórdenes de la motilidad como el 20% de las causas del uso de NP que llevan a complicaciones muy severas.⁴

La **pseudoobstrucción intestinal crónica (CIPO)** suele ser considerado como el extremo más severo de un espectro de desórdenes de la motilidad intestinal, y constituye una patología con alta morbi-mortalidad.⁵ La pseudoobstrucción intestinal puede presentarse de forma aguda o crónica y se acompaña de distensión y dilatación del tracto intestinal. El dolor abdominal, la distensión, las náuseas, los vómitos y el estreñimiento de este trastorno pueden confundirse fácilmente con una obstrucción mecánica. La patología se atribuye a anomalías del tejido nervioso simpático o del tejido muscular del tracto intestinal. La forma secundaria de la enfermedad se puede observar con diabetes, amiloidosis, esclerodermia, enfermedad neurológica, sepsis o medicamentos.⁶ Un seguimiento de 30 años de un centro hospitalario de pacientes con CIPO de inicio neonatal o no neonatal mostró que aproximadamente el 20% de los pacientes desarrollan insuficiencia intestinal irreversible que requiere NP de por vida. El grupo de inicio neonatal que requirió NP a largo plazo fue significativamente mayor que el de inicio tardío, mientras que el número de pacientes que logró la autonomía fue significativamente mayor en el grupo de inicio tardío ($P < 0.05$)⁴

Otra patología que puede requerir procinéticos es la **gastroparesia**, que es una alteración de la motilidad gástrica en la que se produce un retraso en su vaciamiento en ausencia de obstrucción mecánica. Los síntomas de la gastroparesia son variables e incluyen saciedad precoz, náuseas, vómitos, malestar abdominal y sensación de distensión, aunque el retraso en el vaciamiento gástrico no siempre es el causante de dichos síntomas. Además, puede presentar complicaciones como la esofagitis, el síndrome de Mallory-Weiss y o la

formación de bezoares. La verdadera prevalencia de la gastroparesia se desconoce actualmente, aunque hay series que estiman una prevalencia del 20-40% en pacientes diabéticos y del 25-40% en pacientes diagnosticados de dispepsia funcional (enfermedad que afecta al 20% de la población) en población adulta.⁷ No hay datos de prevalencia en población pediátrica. En cuanto a la etiología en esta población la mayoría de los casos se consideraron posvirales o idiopáticos. La literatura actual revela un predominio de la gastroparesia idiopática en niños (70%), seguida de fármacos (18%) y gastroparesia posquirúrgica (12%). Además, un porcentaje significativo (38.5%) se presenta simultáneamente con comorbilidades (es decir, trastornos convulsivos, parálisis cerebral, retraso en el desarrollo, prematuridad) así como con trastornos psiquiátricos (28.4%) como trastorno por déficit de atención con hiperactividad, ansiedad, trastorno bipolar, y otros problemas de conducta.⁸

Descripción de la tecnología

1. Mecanismo de acción

Cisapride es un agente procinético gastrointestinal sin actividad bloqueadora de la dopamina, estimula la motilidad gastrointestinal en condiciones de vaciamiento gástrico retardado. Aumenta significativamente el tono del esfínter esofágico inferior, mejora la peristalsis esofágica, aumenta el número de contracciones gástricas fúndicas y acelera el vaciamiento gástrico. **Cisapride** aumenta la liberación fisiológica de acetilcolina de los nervios posganglionares en el plexo mientérico del intestino al estimular los receptores de 5-hidroxitriptamina (serotonina o 5-HT₄). Esto da como resultado un aumento en el tono del esfínter esofágico bajo, un mejor vaciado gástrico y motilidad intestinal.⁹

2. Posología del cisapride para RGE

Dosis 0.1 a 0.2 mg/kg/dosis, tres o 4 dosis por día. Dosis inicial propuesta 0.1 mg/kg/dosis, 4 dosis por día hasta realizar ECG de control a los 4 días. De no observar alteraciones se puede aumentar a 0.2 mg/kg/dosis 4 veces por día, según información suministrada por la **Dra. Rocca del Scio de Gastroenterología**.

El consenso del **Comité de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición** estableció para RGE 0.8 mg /kg/día dividida en 3 o 4 dosis al día. La dosis total no debe exceder la dosis de adultos de 20 mg por día, 4 veces por día.

El cisapride a 0.3 mg/kg/ como jarabe administrado antes de las comidas ha sido efectivo en producir alivio de síntomas de RGE y curación de esofagitis péptica en niños de 75 días a 47 meses⁶.

3. Farmacocinética- metabolismo

El comienzo de acción se logra en 30 a 60 minutos para RGE. Alcanza el pico en sangre de 1 a 2.30 hs luego de ingerido, tiene una biodisponibilidad de 35 a 65% por vía oral, siendo mayor la absorción con alimentos. La coadministración con jugo de pomelo aumenta la biodisponibilidad, por lo que debe evitarse.

Se une en un 98% a proteínas plasmáticas principalmente a la albumina. Se metaboliza por el hígado, donde sufre una metabolización de primer paso importante. Se excreta por riñón en un 10% como metabolito inerte y el resto en forma inalterada; de un 4 a 6% se excreta por heces.

La semivida de eliminación es de 6 a 12 hs, y alcanza el estado estacionario a dos o tres días de comenzado el tratamiento.⁶

4. Interacciones medicamentosas

Es importante minimizar el riesgo de arritmias evitando la coadministración de cisapride con fármacos o sustancias contraindicadas, especialmente antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina) y antifúngicos azoles (fluconazol, itraconazol, miconazol, ketoconazol), así como proclorperazina, prometazina y jugo de pomelo.⁶

5. Toxicidad cardíaca

Estudios *in vitro* han revelado que cisapride es un potente bloqueante de los canales hERG dosis dependiente (TAK), que son los canales principales responsables de la fase de repolarización del potencial de acción cardíaca, de manera que el bloqueo de hERG (o mutaciones de canal) prolongan la duración del potencial de acción al retrasar la fase de repolarización. Otros estudios sugirieron que no era una prolongación del intervalo QT *per se*, sino más bien el aumento de la dispersión de la repolarización que suele acompañar a la prolongación del intervalo QT que proporciona el sustrato arritmogénico.¹⁰

Los primeros reportes en la fase de comercialización fueron: palpitaciones, a instancias de taquicardias, *torsade de pointes*, fibrilación auricular y muerte súbita. Los reportes han favorecido el descubrimiento de la prolongación del intervalo QT, y consecuentemente aumentado el riesgo de arritmia, fenómeno descrito en asociación con otros fármacos como procainamida, sotalol, amiodarona, antibióticos macrólidos, terfenadina, fenotiazinas, y antidepresivos tricíclicos. El riesgo se incrementa cuando se presentan altos niveles de cisapride y se usa concomitantemente con inhibidores de CYP450. De hecho, la mayoría de los eventos adversos ocurren cuando los pacientes tienen factores de riesgo que incluyen la co-administración de otras drogas o alimentos (como el jugo de pomelo) que inhiben el CYP450 3A4 resultando altos niveles plasmáticos de cisapride o por sí mismos aumentan el intervalo QT. También se conoce el riesgo de arritmias cuando se utiliza cisapride en pacientes con enfermedades subyacentes como enfermedad cardíaca, falla cardíaca, falla respiratoria, falla renal, hipokalemia, o hipomagnesemia.¹⁰

Breve historia - Aprobación del medicamento en FDA, EMA y ANMAT

En **Estados Unidos** aprobó el **cisapride** en **1993** para el tratamiento de síntomas de pirosis nocturna debido a **RGE**. En **Europa** se aprobó desde **1988** para una variedad de **desórdenes de motilidad gastrointestinal**.

En **1995** el laboratorio productor (**Janssen**) agregó en el prospecto una alerta resaltada sobre el riesgo de aparición de efectos adversos con su uso asociado con ciertos antibióticos y antimicóticos. **Un estudio sistemático de los informes de efectos adversos mostró la existencia de arritmias ventriculares severas y a veces fatales asociadas con su uso**, lo cual llevó a que la **Food and Drug Administration (FDA)** agregara más restricciones.

Desde **1998** los **Sistemas de Farmacovigilancia** participantes del **Programa Internacional de la OMS** difundieron cifras de efectos adversos (EA) a nivel cardíaco, como **arritmias graves (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes) y casos de muerte súbita**. Por este motivo, **Janssen** advertía que esta droga debía estar reservada para aquellos pacientes que no respondían a cambios de estilo de vida, antagonistas de receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones y se sugería que los médicos solicitaran un ECG antes de comenzar el tratamiento. La nueva advertencia prohibía su uso combinado con una serie de 20 drogas: algunas podían afectar el metabolismo de cisapride y otros eran fármacos que alargaban el intervalo QT y podían aumentar su cardiotoxicidad. La **FDA** modificó el prospecto para incluir esta nueva información, principalmente para personas tratadas con otros productos o que tenían determinadas afecciones médicas subyacentes. Estas nuevas advertencias señalaban que el uso del medicamento estaba contraindicado en pacientes con afecciones tales como: insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia de órganos múltiples, enfermedad pulmonar obstructiva crónica que cause graves problemas respiratorios y cáncer avanzado. Además, tampoco se debería administrar cisapride a pacientes con trastornos del equilibrio de electrolitos (hipokalemia o hipomagnesemia). Se debería interrumpir el medicamento si no aliviaba la pirosis nocturna. Se especificaba además que convenía usar la dosis mínima eficaz y no administrar más de la dosis recomendada. También se aconsejaba dividir por la mitad la dosis diaria en pacientes con insuficiencia hepática. La última revisión del prospecto se había realizado en enero de 2000 advirtiendo los riesgos de arritmias.

Desde **1993** a **2000** el **Programa MedWatch** de **EEUU (Farmacovigilancia)** recibió 270 reportes de arritmias severas tales como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, *torsade de pointes* y prolongación del intervalo QT. Setenta de estos reportes resultaron fatales y el 85% de los casos ocurrieron en pacientes con factores de riesgo conocidos incluyendo uso concomitante de medicamentos que aumentan QT, o inhibían del CYP 3A4.¹¹ A su vez el "**Public Citizens' Health Research Group**" informó sobre 23 muertes adicionales por arritmias cardíacas o muerte súbita y pidió la suspensión del producto en 2 semanas o su incorporación en la categoría de **Droga para uso investigacional (Investigational New Drug**

Exemption- IND), donde los pacientes que utilizarían el fármaco deberían haber probado otras alternativas, presentar un ECG y no tomar ninguna de las 41 drogas contraindicadas. Finalmente, el 23 de marzo de 2000, la **FDA** anunció la decisión de **Janssen** de retirar el **Prepulsid®** (cisapride) del mercado.¹²

En **Europa**, por otro lado, la **European Medicines Agency (EMA)** en principio eliminó las formas farmacéuticas para adultos en 2002 y mantuvo por un tiempo las formulaciones pediátricas.¹³ Se comercializó unos años más (en **España** se retiró en 2005).¹⁴

En nuestro país en marzo de 2000 **ANMAT** estableció modificaciones al prospecto y las siguientes medidas:

- Cambio en la condición de expendio a venta bajo receta archivada.
- Ampliación de la información disponible en los prospectos.
- Limitación de las indicaciones al reflujo gastroesofágico que no responde a otras terapéuticas.¹⁵

La última medida adoptada por **ANMAT** mediante la Disposición 3435 en junio de 2006¹⁶ ha sido la suspensión preventiva del registro, la elaboración, comercialización, distribución y dispensación de las especialidades medicinales que contienen cisapride. En los considerandos de la disposición correspondiente se deja constancia que el **Departamento de Farmacovigilancia** “*ha recibido escasas comunicaciones de efectos adversos, encontrándose entre ellas casos de niños medicados con una sobredosis o concomitantemente con otras medicaciones y/o alimentos, cuyo uso en forma conjunta con cisapride está contraindicado*” y que “*una de las causas de sobredosis en niños puede deberse a una confusión, por coexistir disponibles en el mercado una formulación de suspensión que contiene Cisapride 5 mg/ml, y otra de Cisapride 1 mg/ml.*” Además, se menciona que no existe ninguna situación entre pacientes gerontes en la que esta droga sea el único medicamento de elección, e incluso ésta presenta interacción con otros fármacos de uso en geriatría. **Con respecto al uso en niños, se señala que se justifica en casos de reflujo gastroesofágico en neonatos y lactantes que no respondan a los tratamientos habituales, siendo en este caso la prescripción factible de hacer luego de obtener un ECG normal.** En consecuencia, la disposición de **ANMAT** establece que la forma farmacéutica gotas pediátricas con una concentración no mayor a 1 mg/ml seguirá disponible en el mercado, manteniendo la condición de “venta bajo receta archivada”.

En la actualidad no se comercializa en Argentina ninguna especialidad medicinal de la permitida que es gotas a 1mg/ml, quedando exclusivamente la provisión a través de la formulación magistral.

METODOLOGÍA

Se realizó una **búsqueda bibliográfica informatizada en CDR, PUBMED, Scielo, agencias reguladoras y Google académico** dirigida a localizar evidencia sobre **efectividad, seguridad de cisapride en ERGE, RGE, pseudoobstrucción intestinal pediátrica y gastroparesia**. Se priorizó la información proveniente de **ensayos clínicos aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas (RS) y metanálisis (MA) de efectividad y seguridad, y guías de práctica clínica (GPC)** de sociedades académicas.

RESULTADOS

ESTUDIOS DE EFICACIA

ERGE o RGE

1. Un **MA Cochrane** publicado en 2010¹⁷ tuvo como objetivo determinar la **efectividad del cisapride** en reducir los síntomas de RGE. Se incluyeron **10 ECA** que comparaban el tratamiento con cisapride oral versus placebo u otros tratamientos no quirúrgicos para **niños diagnosticados con RGE**.

Nueve ensayos compararon el cisapride con un placebo o ningún tratamiento, de los cuales 8 (262 participantes) informaron de datos sobre los síntomas del RGE. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos intervenciones (**OR = 0.34; IC 95%: 0.10 - 1.19**) para **“igual o peor” versus “con mejoría de síntomas” al final del tratamiento**. Hubo una heterogeneidad significativa entre los estudios, lo que sugiere un sesgo de publicación. El análisis de los efectos de cisapride luego de redefinir los

resultados como "cualquier síntoma" versus "ningún síntoma" de 5 ensayos (156 participantes) arrojó para cisapride vs ningún tratamiento un **OR de 0.19 (IC 95%: 0.08-0.44)**, estadísticamente significativo.

Cuatro estudios con 190 pacientes informaron EA (principalmente diarrea); esta diferencia no fue estadísticamente significativa (**OR = 1.80; IC 95%: 0.87-3.70**). Otro ensayo no encontró diferencias en el intervalo QTc electrocardiográfico después de 3 a 8 semanas de tratamiento.

El cisapride redujo significativamente el **índice de reflujo (RI; diferencia de medias ponderadas -6,49; IC 95%: -10,13 a -2,85; p = 0.0005)**. El **aumento de peso** después de la intervención fue informado sólo en 2 estudios, donde no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

Las diferencias entre los grupos de cisapride y placebo no fueron estadísticamente significativas para: número de episodios de pH <4 en 24 horas (2 estudios), número de episodios de reflujo que duraron más de 5 minutos (3 estudios), o en el transcurso de un día (1 estudio).

Tres ensayos informaron datos de **pruebas histológicas de esofagitis en la biopsia**. En *Cohen 1999* sólo 6 de 68 participantes se sometieron a endoscopia y no hubo diferencia en presencia de "esofagitis histológica leve" entre el grupo de cisapride y placebo (2/4 versus 1/2). En *Cucchiara 1987* el grado de esofagitis se definió histológicamente como "leve", "moderado" o "severo" y transformado a un *score*. El cisapride fue más efectivo que el placebo, pero solo 3/17 participantes incluidos en el estudio tenían esofagitis grave al principio. En *Scott 1997* la biopsia se repitió al final del ensayo únicamente si había existido esofagitis al inicio del estudio; la diferencia en hallazgos anormales entre los grupos de cisapride y placebo (7/11 versus 5/9) no fue estadísticamente significativa.

Comentario: Este estudio tiene limitaciones en cuanto solo incluyó investigaciones de RGE, si bien no encuentra efectos de cisapride estadísticamente significativos en síntomas de RGE, sus resultados fueron consistentes con una gran reducción, ningún efecto o incluso aumento de síntomas, situación que puede deberse a la heterogeneidad de los estudios por lo cual los autores declaran que sus resultados deben ser tomados con precaución.

2. Otro MA en Pediatría¹⁸ que incluyó **10 ECA (415 niños con RGE)** y comparte 7 estudios con el MA anterior, demostró que no hubo evidencia de una reducción significativa en la severidad de vómitos con tratamiento con cisapride medido mediante un *score* clínico. Los datos de monitoreo de 24 hs de pH esofágico muestran que la media del **índice de reflujo** fue significativamente menor en niños tratados con cisapride vs. placebo (**diferencia de promedios ponderados -6.24; IC 95% - 8.81a -3.67; 5 estudios**), pero no hubo reducción en la media de episodios de reflujo (3 ensayos; diferencia de promedios ponderados de -0.72; IC 95% -1.92 a +0.47) ni en el número de niños con esofagitis al final del seguimiento vs. placebo (2 estudios, RR = 0.80; IC95% 0.40 a 1.61). No hubo diferencias en el reporte de EA (6 estudios).

Comentario: Este MA es anterior al primero, tiene resultados similares en no reducir los síntomas de RGE, bajo el índice de reflujo pero no hubo mejoras en promedio de episodios de reflujo.

3. Un estudio antes-después en prematuros con RGE¹⁹ del año 2001 mostró que cisapride mejoró el **RI** en forma significativa, lo mismo que los episodios de reflujo de más de 5 min, pero no se observaron efectos significativos en el número total de reflujos en 24 hs. Ocho pacientes no tuvieron disminución del RI después de una semana de tratamiento, de ellos 3 mejoraron al aumentar las dosis de 0.09 mg/kg/día a 0.25 mg/kg/día, el 67% respondió a la dosis mínima eficaz. El tratamiento con cisapride se interrumpió en 3 lactantes por prolongación del intervalo QTc >0,450 segundos. Aunque los índices de apnea para apnea central y obstructiva fueron similares antes y después de cisapride, la apnea mixta fue menor durante el tratamiento. Hubo una disminución significativa en el RGE asociado a apnea al excluir un valor *outlier*. No está clara la importancia clínica en cuanto el 50% de los bebés tuvieron cambios mínimos en sus índices de apnea. Además, cerca del 40% de los lactantes no tenían RGE asociado a apnea. Aunque hubo reducción significativa del reflujo después del tratamiento con cisapride en el grupo de lactantes sintomáticos, los parámetros de reflujo no se normalizaron.

Comentario: Los autores hallaron que cisapride disminuye los episodios prolongados de reflujo en lactantes de término de 2 a 4 meses, y que disminuye aunque no normaliza el RI en lactantes pretérmino. El estudio no puede demostrar una disminución de reflujos asociados a apneas.

4. Un estudio de 2015²⁰ resume resultados de datos descriptivos de la base de datos *Clinical Practice Research Database* en pacientes menores de 18 años del **Reino Unido**, entre los años 1996 y 2006 medicados con domperidona, metoclopramida o cisapride para ERGE o RGE, con al menos 3 meses de seguimiento. El objetivo fue estudiar variables farmacoepidemiológicas de utilización; no se encontraron nuevos problemas de seguridad respecto de los mencionados por el **Formulario Nacional Británico** para niños relacionados con estas drogas. Solo la diarrea se asoció con domperidona prescripción en niños <2 años con un RR = 1.26 (IC 95%: 1.08 a 1.47).

Comentarios: El estudio tiene varios sesgos, al incorporar solo los EA conocidos al momento dejó sin estudiar una parte importante de ellos, los médicos que participaron eran todos de atención primaria y no se pudo conocer el perfil de utilización de pacientes medicados desde hospitales.

5. En 1999 se publicó un **ensayo clínico de eficacia doble ciego cruzado** de cisapride (0.2 mg/kg 3 veces al día) en 10 **recién nacidos (RN) prematuros con RGE o pobre tolerancia al alimento**, a los que luego de 7 días de tratamiento se les administró (luego del periodo de lavado) 7 días de placebo y viceversa.²¹ Los investigadores hallaron que la semivida del tiempo de vaciado gástrico fue mayor en el grupo cisapride, el tiempo total de tránsito gastrointestinal fue mayor en el grupo cisapride pero no fue estadísticamente diferente del grupo placebo.

Comentarios: Los autores no recomiendan en base a sus hallazgos el uso de cisapride en prematuros.

PSEUDOOBSTRUCCIÓN CRÓNICA INTESTINAL (CIPO)

1. El efecto del cisapride oral (10 mg 3 veces al día) fue estudiado en un **ECA doble ciego**²² con placebo en 26 **pacientes adultos con dismotilidad del intestino superior**: 11 con **gastroparesia** (8 diabéticos, 3 idiopáticos) y 15 con **CIPO idiopática**; en el grupo tratamiento se administró cisapride 10 mg tres veces al día. Los pacientes fueron evaluados al ingreso y al final del estudio de 6 semanas mediante manometría gastrointestinal superior, evaluación gammagráfica del vaciado gástrico de sólidos y líquidos, medición del peso corporal y puntuación de una variedad de síntomas. Los grupos de cisapride y placebo fueron estrictamente comparables para todos los parámetros evaluados. El cisapride resultó en un aumento significativo en el **vaciado gástrico de sólidos (p<0.05)** en comparación con placebo; también tendió a aumentar la motilidad antral postcibal y normalizar las características manométricas anormales en los pacientes con **dismotilidad intestinal**, particularmente las características de los complejos motores interdigestivos en ayunas y el patrón motor alimentado. En el grupo tratado con cisapride la mediana del **índice de motilidad antral** de 2 hs fue similar a los controles sanos. El cambio de la mediana del índice de la motilidad antral 2 hs postcibal desde el inicio hasta la semana 6 en el grupo cisapride fue mayor (0.83) que en el grupo placebo (0.11), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el **subgrupo con gastroparesia** se observó una tendencia a un mayor beneficio del cisapride sobre el placebo (cambio en la mediana de **índice de motilidad** de 1.79 para cisapride y 1.22 para placebo). Tanto los grupos de cisapride como los de placebo mostraron una mejora en las puntuaciones totales de los síntomas y no hubo diferencias significativas en la respuesta general a los síntomas entre los dos grupos. Sin embargo, el cambio en el **dolor abdominal** fue mayor con cisapride (p=0.07). La cisapride facilitó el vaciado gástrico en pacientes con dismotilidad del intestino superior. El beneficio sintomático general durante un ensayo de 6 semanas de cisapride 10 mg 3 veces al día no fue mayor que el del placebo. Se considera que son necesarios ensayos de dosis-respuesta y a más largo plazo para determinar la eficacia clínica de este medicamento.

Comentarios: En este estudio de pacientes adultos con CIPO crónica o gastroparesia, si bien cisapride mejoró el vaciado gástrico de sólidos no obtuvo un beneficio sintomático a las 6 semanas de tratamiento.

2. Un estudio cruzado aleatorio doble ciego en 20 niños con CIPO²³ que requerían medios especiales de alimentación o tenían síntomas severos, comparó un grupo con cisapride (0.3 mg/kg VO, 3 veces al día) vs placebo, con un intervalo de 2 días de lavado antes del cruce. Cisapride aumentó el **índice de motilidad duodenal posprandial** desde de 1180±256 mm Hg/30 min a 2385± 430 mm Hg/30 min (p<0.05) luego del placebo, pero no tuvo efecto sobre el índice de motilidad antral. Cisapride no alteró el tiempo de vaciamiento gástrico.

Comentarios: En niños con CIPO cisapride aumentó la motilidad postprandial pero no mejoró el vaciado gástrico.

3. Otro estudio se realizó en una cohorte de 51 niños con CIPO²⁴ tratados con cisapride a 0.2 mg/kg 3 veces al día. Fueron evaluados cada 2 meses durante 1 año un total final de 49 pacientes. Se obtuvieron excelentes resultados (cambio de nutrición parenteral total a alimentación enteral) en 7 niños; 17 tuvieron una mejoría regular y 25 no tuvieron mejoría. Los casos con complejos motores migratorios (MMC) funcionantes respondieron a la cisapride con más frecuencia que aquellos con menor funcionalidad. Los casos con intestino de diámetro normal respondieron con más frecuencia que aquellos con intestino dilatado.

Comentarios: En niños con CIPO cisapride tuvo mejor respuesta en pacientes con complejos motores migratorios funcionantes y con diámetros normales de intestino.

4. En 2011 se publicó un estudio abierto²⁵ en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto y **dismotilidad** que estudió la eficacia y seguridad de cisapride en un programa de de acceso limitado a este medicamento. Se siguieron 10 pacientes con una edad media de 30.3 meses; a todos se les realizó análisis hematológicos, electrolitos y panel hepático, así como ECG para estudio del intervalo QT, se contrastaron con estudios radiológicos en la búsquedas de obstrucciones anatómicas; si los resultados eran normales y los pacientes cumplían con criterios de inclusión (no tener antecedentes cardíacos) recibieron cisapride a 0.1 mg/kg/dosis, 4 veces al día.

Comparando el basal con el fin del seguimiento, la mediana de la diferencia del ingreso de energía por vía parenteral fue -20.8 kCal/kg/día (rango intercuartílico, RIQ -61.0 a -14) y la mediana del porcentaje comparativo de energía recibida fue de +19.9% (RIQ 15.4-29.8%, p=0,01). **Los pacientes mejoraron en la tolerancia enteral durante el tratamiento y 2 abandonaron completamente la nutrición parenteral.** La mediana de la ganancia de peso fue de 7.7 gramos por día (RIQ 3.7-17.2) y de la velocidad de la altura fue 0.15 cm por semana (RIQ 0.1-0.38). Todos los sujetos habían documentado intervalos QT normales antes del tratamiento con cisapride; 5/10 sujetos interrumpieron cisapride en el último seguimiento. Se desarrollaron intervalos QT prolongados en 2 sujetos a los 30 días y 11 meses de tratamiento, ambos asintomáticos. Como resultado, uno de estos sujetos suspendió permanentemente la cisapride y el otro reinició cisapride a una dosis diaria total más baja cuando el QT volvió a la normalidad. El ECG del sujeto se repitió nuevamente mientras tomaba medicación y fue normal. Entre toda la cohorte, no se detectó una relación entre la duración del QT y la dosis diaria total de cisapride (p=0.07) o la duración del tratamiento (p=0.36). Otros EA observados durante el estudio incluyeron 3 casos de hemorragia gastrointestinal, 1 de acidosis D-láctica y 1 muerte debido a una presunta sepsis. La junta de monitoreo y seguridad de datos concluyó que era dudoso que la cisapride estuviera relacionada con la muerte.

Comentarios: De acuerdo a este estudio se observa un modesto beneficio en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto y dismotilidad con el uso de cisapride. Es necesario monitorear la eventual prolongación del QT (que fue del 20 % en este estudio).

GASTROPARESIA

1. Un MA publicado en 2018²⁶ **en población adulta con gastroparesia y dispepsia funcional** analizó 67 estudios que evaluaron mejoras en el vaciado gástrico y síntomas gastrointestinales altos. Un total de 22 estudios se evaluaron para conocer los cambios en el vaciado gástrico en respuesta a agentes promotilidad. Cisapride redujo el tiempo de semivida de vaciado gástrico global en todos los estudios, con una medida sumaria de -28.4 minutos (IC95 % -61 a -18.1) y de -39.5 minutos (IC95% -61 a -18.1) en los estudios que utilizaron test de metodología óptima. En el subgrupo de pacientes con gastroparesia, la reducción global del tiempo de semivida de vaciado gástrico fue -26.7 (IC95% -39 a -14.3) que coincide con estudios donde se usó test de metodología óptima. Cisapride no produjo resultados estadísticamente significativos en mejoras de síntomas gastrointestinales altos. Mediante una meta-regresión, los autores no hallaron asociación entre el cambio en tiempo de semivida de vaciado gástrico y las mejoras de síntomas gastrointestinales altos, con excepción de los estudios con alta calidad diagnóstica.

Comentarios: Cisapride obtuvo cifras de mejoras clínicamente significativas en vaciado gástrico cuando se usaron test de metodología óptima en pacientes adultos con gastroparesia y dispepsia funcional, no demostró mejora de síntomas gastrointestinales.

2. Un ECA doble ciego en 11 adultos con gastroparesia idiopática estudió el efecto de cisapride.²⁷ Todos tenían endoscopia gastrointestinal negativa, glucosa normal y no tomaban fármacos capaces de influir en la motilidad. La mayoría (9/11) fueron tratados de manera previa sin resultados con metoclopramida. Los síntomas se puntuaron 0-60 por dolor, saciedad, distensión abdominal, náuseas, vómitos y acidez de estómago. Al iniciar el estudio los pacientes recibieron placebo por 2 semanas luego de los cuales fueron re evaluados y medidos los scores de los síntomas, luego fueron randomizados para recibir cisapride (10mg, 3 veces al día) o placebo durante 8 semanas. Todos se sometieron a un estudio de vaciado gástrico sólido utilizando una harina de huevo marcada con tecnecio-99-1. La **dosis** de cisapride fue de 30-60 mg/día y la duración de la terapia fue de 12.6±2.6 meses (rango 2.5-25). La puntuación de los **síntomas** mejoró significativamente con cisapride de 30.9±3.6 a 14.4±2.7 (p<0.002). El **tiempo medio de vaciado del estómago** descendió desde 113±4 min a 94±6 min, y el alimento remanente a los 120 minutos de 46.9±2.4% a 35.5± 3.6% (ambos p<0,05). El tiempo medio de vaciado en personas normales fue de 68±5 min con 16.9±2.9% de alimento restante a los 120 min. 9/ 11 pacientes aumentaron de peso, con un aumento promedio de 3.04±0.73kg (rango 0.9-5.44 kg).

Comentarios: En este estudio cisapride redujo significativamente los síntomas gastrointestinales y promovió una ganancia de peso en pacientes adultos con gastroparesia idiopática con falla previa a metoclopramida, y se asoció a una reducción del vaciado gástrico de sólidos.

3. El efecto a largo plazo de terapia con cisapride (20 mg 3 veces al día) fue estudiado en una **serie de casos de 30 pacientes adultos con gastroparesia severa** (24 idiopáticas y 6 diabéticas).²⁸ Los síntomas se evaluaron cada 2 meses. De los 24 pacientes que completaron el estudio, 10 mostraron una mejora estadísticamente significativa en el vaciado gástrico (p<0.05) y 7 pacientes un 20% de mejora en el global de síntomas comparado con los valores basales. En 15 pacientes que se sometieron al menos a un vaciado gástrico de seguimiento se observó una correlación débil entre el score de síntomas y el vaciado gástrico (r=0.4). La terapia con cisapride a largo plazo a la dosis del estudio produjo una mejoría sintomática en el 42% de los pacientes con gastroparesia severa, con aceleración sostenida del vaciado gástrico por hasta 2 años. Hubo inadecuada respuesta en 14 pacientes.

Comentarios: Este estudio mostró mejoras sintomáticas y de vaciado gástrico en un 42% de pacientes adultos con gastroparesia severa.

4. Un ECA aleatorizó 20 adultos²⁹ con **diabetes insulino-dependiente y vaciamiento gástrico retardado** documentado a recibir una dosis oral única de 20 mg de cisapride o placebo 1 hora antes de comenzar una prueba de vaciamiento gástrico de doble isótopo. Luego cada paciente fue aleatorizado para recibir 10 mg de cisapride o placebo 4 veces al día durante 4 semanas. Aunque hubo una variación considerable en la gravedad de los síntomas GI entre los pacientes después del cisapride, hubo una mejoría significativa ($p<0.05$) en la puntuación total para los síntomas GI altos. El control de la glucosa en sangre evaluado por las concentraciones de hemoglobina glicosilada, glucosa plasmática, dosis diarias de insulina y episodios hipoglucémicos no se vio afectado después del cisapride en comparación con el placebo. El cisapride en dosis única aumentó significativamente el vaciamiento gástrico tanto de sólidos como de líquidos ($p<0.001$). Después de 4 semanas, cisapride también aumentó las tasas de vaciado de sólidos y líquidos en comparación con el placebo ($p<0.001$). Las tasas de vaciado gástrico después de una dosis única de cisapride no fueron diferentes de las posteriores a la administración crónica.

Comentarios: Cisapride disminuyó los síntomas gastrointestinales altos y aumentó el vaciamiento gástrico hasta 4 semanas luego de iniciado el tratamiento en pacientes adultos diabéticos insulino-dependientes con gastroparesia. No se afectaron glucemia, hemoglobina glicosilada ni otros parámetros.

5. Un ECA cruzado³⁰ en 14 adultos diabéticos insulino-dependientes con **síntomas y signos de vaciamiento gástrico retardado** comparó cisapride con placebo. No hubo diferencias significativas en los efectos sintomáticos generales y el vaciado gástrico de una comida de prueba marcada con isótopos sólidos/líquidos mezclados. El vaciado de sólidos se retrasó más notablemente en los diabéticos en comparación con los controles sanos, pero la tasa de vaciado no se correlacionó con la gravedad de los síntomas como se observó en el vaciado de líquidos. Durante el tratamiento activo con cisapride, la mejoría de los síntomas se correlacionó con un aumento de las tasas de vaciado evaluadas mediante la medida combinada de vaciado gástrico líquido/sólido.

Comentarios: En este estudio cisapride no mostró diferencias en efectos sintomáticos generales y sobre vaciado gástrico. Sin embargo, el número limitado de pacientes y la dispepsia causada por las condiciones médicas graves concomitantes podrían haber enmascarado un beneficio terapéutico.

6. En un ECA 21 pacientes adultos fueron tratados con cisapride comparado con placebo.³¹ Los pacientes tenían estasis gástrica debido a **gastroparesia** diagnosticada clínica y manométricamente (N=9; 7 por diabetes) o **CIPO** (N=12). El vaciado gástrico de sólidos y líquidos mejoró significativamente después de 1 año de cisapride ($p<0.05$). Entre los pacientes con pseudoobstrucción intestinal hubo predominantemente una mejoría en el vaciado gástrico de sólidos; por el contrario, los pacientes con gastroparesia tuvieron mejores resultados en el vaciado de líquidos. La puntuación total de los síntomas mejoró significativamente en el grupo de gastroparesia (puntuación media: 8 al inicio comparado con 6 al año, $p<0.05$), pero no en los pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica (puntuación media al inicio de 10 frente a 9 al año). De manera similar, el peso corporal mostró una tendencia hacia la mejora en el grupo de gastroparesia.

Comentarios: En este estudio se observó mejora en el vaciado gástrico de sólidos y líquidos para pacientes con luego de 1 año de tratamiento, los pacientes con gastroparesia tuvieron mejores resultados con líquidos y los pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica con sólidos.

7. En 2002 un ECA³² evaluó el efecto de 8 semanas de tratamiento con domperidona (0.9 mg/kg) vs. cisapride (0.8 mg/kg) sobre la actividad eléctrica gástrica, tiempo de vaciado gástrico y síntomas dispépticos en **28 niños de 6 a 18 años con diabetes mellitus insulino-dependiente y gastroparesia**. Al final del ensayo, ambos grupos mostraron una disminución significativa en la puntuación sintomática. Domperidona fue significativamente más eficaz que la cisapride en la reducción del tiempo de vaciado gástrico ($p<0.05$),

normalización de actividad eléctrica gástrica ($p < 0.05$) y disminución de la prevalencia de episodios de arritmia gástrica ($p < 0.01$) y en la mejora de síntomas. La domperidona también fue más eficaz que cisapride para mejorar el control metabólico diabético. No se produjeron efectos adversos potencialmente relacionados con el fármaco.

Comentarios: En este estudio comparativo, la domperidona fue más eficaz que cisapride en la reducción el tiempo de vaciado gástrico, y con mejora de síntomas y control metabólico.

ESTUDIOS DE SEGURIDAD

1-En 2012 se publicó una revisión sistemática¹⁰ sobre la **evidencia de seguridad** los agonistas 5 HT4, como lo es el cisapride. La búsqueda comprendió artículos hasta 2010:

- a. Describe un estudio de 2 poblaciones que sumaron **23.000 pacientes adultos** (excluyó pacientes con condiciones preexistentes graves) publicado en 1997³³ con el método **Prescription-Event Monitoring** que realiza seguimientos de eventos en pacientes medicados mediante información proporcionada por médicos generalistas y tiene mayor eficacia que la notificación voluntaria de farmacovigilancia. En este estudio solo se hallaron efectos gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos.
- b. Otro **estudio epidemiológico** de **37.000 pacientes adultos** a los que se les prescribió cisapride.³⁴ En el análisis de la **cohorte la incidencia de arritmia en el grupo que recibió cisapride fue 1.6 veces mayor (valor de OR, IC95%: 0.9-2.9, NO SIGNIFICATIVO)** y cuando se realizó un ajuste multivariado por antecedentes isquemia, arritmias previas, diabetes, y género masculino el valor de OR tampoco fue significativo para cisapride (OR= 1, IC 95% 0.3-3.7). No hubo incremento de riesgo cuando cisapride fue administrado con fármacos que aumentan el QT, (OR= 0.8 IC 95% 0.2 a 3.8) ni con el uso concomitante con drogas que inhiben CYP3A4 (OR= 1.8 IC 95% 0.2 a 9.8)

Las variables que si resultaron significativas para el desarrollo de arritmias fueron: género masculino, historia de arritmia previa, diabetes, medicamentos que aumentan el QT.

- c. Un **ECA multicéntrico doble ciego**³⁵ llevado a cabo en **49 niños de 6 meses a 4 años** con **RGE** que no respondían a otros medicamentos fue publicado en 2001. Ningún paciente tenía antecedentes cardíacos ni condiciones médicas relevantes, todos tenían ECG y laboratorios normales, no recibieron drogas como procinéticos, omeprazol, anticolinérgicos, opiáceos, ni que las que estaban contraindicadas con cisapride. En 49 pacientes se realizó un ECG antes y después de la randomización, un grupo recibió cisapride a 0.2 mg/kg 3 veces al día y el otro placebo. El intervalo QT luego de 3 a 8 semanas de tratamiento fue normal para todos los pacientes.

2-Diversos estudios en pediatría que midieron parámetros relacionados con arritmias muestran los siguientes resultados:

-Un estudio³⁶ analizó EEC en 30 niños antes y después de cisapride, y otros 71 niños solo después de iniciado al menos 2 días este medicamento. **El cisapride alargó significativamente el QTc** con un aumento medio del 4 % desde el valor basal en forma estadísticamente significativa en los 30 niños con valores iniciales de EEC. Del total de 101 pacientes, se identificaron 13 con QT prolongado de los cuales 11, contaban con algún factor de riesgo relacionado. (Interacción de drogas, enfermedad cardíaca, hepática, neonato, prematuro o anormalidades electrolíticas)

- Otro estudio³⁷ midió ECC basales en 38 pacientes pediátricos y a los 3, 7 y 30 días posteriores al inicio del tratamiento con cisapride. Los pacientes se dividieron en dos grupos según la dosis de cisapride: Grupo 1 (n = 22) (0,8 mg / kg / d), Grupo 2 (n = 16) (1,2 mg/ kg / d). Los datos obtenidos de estos pacientes se compararon con un grupo de control formado por 372 niños normales. No se observaron efectos adversos clínicos como palpitaciones, presíncope o síncope durante el estudio. Las

mediciones iniciales de QTc, QTD y QTcD del grupo de estudio no fueron diferentes de las del grupo de control. **Se encontró que los valores medios de QTc del grupo de estudio en los días 7 y 30 con cisapride eran significativamente más altos que los del grupo de control ($p < 0,001$ y $< 0,0001$, respectivamente).** Los valores medios de QTc del grupo de estudio en los días 7 y 30 de terapia también fueron significativamente más altos que los del valor inicial ($p < 0,01$ y $< 0,001$, respectivamente). No se encontró que los valores medios de QTD y QTcD registrados durante el tratamiento con cisapride en el grupo de estudio fueran diferentes de los valores iniciales y los valores de los controles. Tampoco se encontró que el QTD medio y el QTcD fueran diferentes entre los Grupos 1 y 2. Sin embargo, se encontró que el QTc medio aumentó de manera más significativa con respecto al valor inicial en el primer mes de terapia del grupo 2 ($p < 0,05$). Los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento con cisapride provoca una prolongación de la repolarización ventricular sin provocar un aumento de la heterogeneidad de la repolarización (dispersión del QT).

-Un estudio midió EEC en dos grupos de pacientes pediátricos³⁸, 63 niños que recibieron cisapride (0,2 mg/kg/dosis 3 veces/día) y 57 controles. Ningún paciente tenía asociada enfermedad. Se realizó ECG a los niños cuando al inicio del estudio. Cuando un QT prolongado (PQTI) fue identificado en el grupo tratamiento, se suspendió cisapride y se realizó un nuevo ECG. Cinco niños del grupo 1 y 6 del grupo 2 tuvieron PQTI. **En 3 niños con PQTI, el intervalo QTc volvió a los valores normales cuando se suspendió la cisapride.** Los resultados del Holter fueron normales en todos los niños con PQTI.

- Un estudio investigó prospectivamente los efectos de la cisapride en intervalo QT corregido (QTc) y dispersión QT (QTd) de ECC en neonatos³⁹, antes y tres días después de iniciar cisapride (1 mg / kg / día). Se estudiaron 24 recién nacidos a término y 11 prematuros. Los intervalos QTc y QTd no fueron diferentes entre los neonatos a término y prematuros. **Cisapride alargó el QTc (de 396,6 ms \pm 24,8 a 417,0 ms \pm 35,2 $p < 0,001$). Tres recién nacidos a término y dos prematuros (5/35 = 14%; IC 95%: 5–30%) tuvieron un QTc > 450 ms después de la cisapride.** El QTd después de cisapride aumentó significativamente en todos los lactantes con QTc.

***Comentarios:** Los estudios analizados muestran la influencia de factores concomitantes en el desarrollo de efectos adversos cardiovasculares. En el primer estudio, dado el año de publicación, seguramente no se indagaron en forma exhaustiva los eventos cardiovasculares de los pacientes. Se ha demostrado la modificación de parámetros de ECC, con el uso de cisapride en pediatría.*

RECOMENDACIONES DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS

1. En **2009** se realizó el primer **consenso internacional** sobre diagnóstico y tratamiento de **RGE y ERGE** en lactantes y niños de la **Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN)** y la **Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)**.⁴⁰ Respecto al uso de **cisapride en ERGE** mencionan que estudios clínicos de cisapride en niños con RGE mostraron una reducción significativa en el índice de reflujo (RI) pero con una reducción menos consistente en los síntomas; al hallarse que el cisapride produce una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, que aumenta el riesgo de muerte súbita y que limitó su uso, determinan que no hay evidencia suficiente para justificar el uso rutinario de cisapride, metoclopramida, domperidona en ERGE.

2. En **2018** se publicó una actualización de las **Guías Clínicas de la NASPGHAN y la ESPGHAN**⁴¹ para el diagnóstico y tratamiento de ERGE en lactantes y niños que está destinada a ser aplicada en la práctica diaria y como base para ensayos clínicos. Se formularon 8 preguntas clínicas que abordan temas diagnósticos, terapéuticos y pronósticos, se consensuó la evidencia disponible mediante una búsqueda bibliográfica sistemática desde **2008** hasta **2015** y se dio la recomendación en base al enfoque de **Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)**. Acerca de la pregunta sobre tratamiento estos expertos no recomiendan el uso de domperidona, metoclopramida, betanecol, o

eritromicina; no se consideró el cisapride como opción por no estar permitido su uso más que con fines de investigación clínica, seguridad, o con registros especiales.

3. En 2018 se publicó un **consenso** de la **ESPGHAN**¹⁰ y expertos invitados sobre la evidencia y recomendación para identificar, evaluar y manejar pacientes pediátricos con **pseudoobstrucción intestinal pediátrica (PIPO)**. Se formularon 10 preguntas clínicas que abordan temas diagnósticos, terapéuticos y pronósticos; se consensó la evidencia disponible mediante una búsqueda bibliográfica sistemática hasta junio de 2017 y el enfoque para la calificación de recomendaciones se realizó mediante el sistema **GRADE**. El grupo de expertos recomendó con 100% de acuerdo que el uso de medicamentos, probióticos y trasplante de microbiota fecal para el tratamiento de **PIPO** se debe restringir a centros especializados, ya que la evidencia de la eficacia es demasiado limitada y los EA demasiado frecuentes para ser recomendados como enfoque terapéutico en centros no especializados. También establecieron que se podría realizar una prueba de práctica de medicamentos en PIPO de acuerdo al criterio del médico especialista.

Comentario: Las anteriores recomendaciones de sociedades científicas no avalan el uso de cisapride en forma rutinaria conforme a la retirada del mercado y dificultades de acceso, pero no contemplan alternativas para pacientes refractarios a los tratamientos disponibles.

4. El Consejo de Arritmias de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Fundación Favaloro publica en 2000 unas **recomendaciones para el uso de cisapride**⁴² que en ese momento se utilizaba para el tratamiento de desórdenes de la motilidad gastrointestinal, incluidas la gastroparesia y la ERGE. Establece que los **factores de riesgo para el desarrollo de arritmias** son:

a. Interacciones farmacológicas: administración concomitante con otras drogas que utilizan el mismo sistema enzimático del citocromo P450 3A4 de metabolización de cisapride, produce un aumento de los niveles en sangre de éste. La interacción se da por 2 mecanismos:

- **Inhibidores de CYP 450 3A4:**

Antibióticos: claritromicina, eritromicina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol

Antirretrovirales: rinovavir, saquinavir

Psicotrópicos: fluoxetina, haloperidol

Otras: cimetidina, quinidina, etc.

- **Drogas metabolizadas por CYP 450 3A4, aumenta la toxicidad de estos farmacos:**

Antidepresivos: amitriptilina, sesipramina, imipramina

Antiepilépticos: carbamazepina, ácido valproico, fenitoína

Antiarrítmicos: amiodarona, encainida, flecainida, quinidina.

Otras drogas cardiológicas: nifedipina, verapamilo, diltiazem, felodipina, metoprolol, propranolol, timolol, estatinas (lovastatina, simvastatina) .

Otras drogas: cisapride, tacrolimus, warfarina, ciclosporina, omeprazol, terfenadina, ergotamina, antieméticos.

Para la mayoría de las drogas antiarrítmicas (excepto tal vez la amiodarona), y otras drogas que prolongan el intervalo QT, esta prolongación y la incidencia de proarritmia es dosis-dependiente. Este efecto también debe tenerse en cuenta para la cisapride.

b. Sobredosis: la dosis no debería exceder los 0.8 mg/kg divididos en 3 a 4 tomas.

c. Enfermedades que disminuyen la eliminación: insuficiencia renal y hepática.

d. Sexo femenino: el intervalo QT en las mujeres es naturalmente más largo que en los hombres. No se sabe muy bien la causa de esto, pero podría haber influencias hormonales que determinen este fenómeno.

e. Presencia de enfermedad orgánica cardíaca: en particular disfunción ventricular izquierda por enfermedad isquémica (sobre todo con isquemia activa) e insuficiencia cardíaca congestiva; especialmente si el paciente recibe drogas que prolongan el intervalo QT (como quinidina, sotalol, amiodarona) y/o que eliminan electrolitos (diuréticos). Otras cardiopatías no han sido tan bien estudiadas, como la miocardiopatía hipertrófica, aunque también deberían considerarse factores de riesgo.

Tener en cuenta el intervalo QT basal, el síndrome de QT largo, ya sea congénito o adquirido, predispone a torsión de punta. Por lo tanto, las drogas que prolonguen el intervalo QT deben evitarse en estos pacientes, al igual que en los parientes "sanos" de estos pacientes debido a la alta incidencia de penetración incompleta de estas anomalías genéticas que pueden ponerse de manifiesto con el uso de estas drogas.

Antecedentes de enfermedad del nódulo sinusal y/o bloqueos AV con pausas y bradicardia que pueden empeorar con estas drogas y predisponer a arritmias. Los pacientes que están protegidos de bradicardia por un marcapaso cardíaco por supuesto no se incluyen en este grupo .

f. Anormalidades electrolíticas: hipopotasemia, hipomagnesemia, o ambas; son comunes en pacientes que desarrollan torsión de punta inducida por drogas. En general, estas drogas deben evitarse si el potasio plasmático basal es < 4 mEq/dl y el magnesio plasmático basal es < 2 mEq/dl. También se debería incluir la hipocalcemia como otra de las alteraciones hidroelectrolíticas potencialmente nocivas.

Antecedentes de prolongación anormal del intervalo QT (>500 msec) o arritmias ventriculares polimórficas, en especial torsión de punta, con la administración de drogas bloqueantes de los canales de potasio. Parece haber un efecto cruzado en muchas de estas drogas.

g. Otros factores de riesgo: anorexia y bulimia, deshidratación y vómitos persistentes.

Además, establece las **indicaciones de tratamiento con cisapride:**

- Neonatos: intolerancia a la alimentación.
- Niños: ERGE refractaria (asociada con condiciones de gravedad, como asma, bradicardia, apnea) y pseudoobstrucción.
- Adultos: ERGE, gastroparesia, pseudoobstrucción y constipación crónica severa.

Antes de iniciar el tratamiento con cisapride. Se recomienda agotar los métodos terapéuticos convencionales, realizar las pruebas diagnósticas correspondientes (incluidas radiografías y/o endoscopias), pesquisar los factores de riesgo mediante pruebas de laboratorio y electrocardiograma. Estos estudios deben además realizarse en forma regular en aquellos pacientes en tratamiento con la droga.

Los médicos que prescriben cisapride deberían estar certificados en alguna de las siguientes especialidades: medicina interna (gastroenterología o cardiología), medicina familiar, pediatría, neonatología o cirugía general. Además se debería realizar la interconsulta permanente con un gastroenterólogo.

Aclaración: no ha habido actualización de esta recomendación que es de 2000, antes de su retiro del mercado.

POLÍTICAS DE COBERTURA

En **Europa y Estados Unidos cisapride** está dentro de un programa de acceso restringido para investigación clínica mediante registros especiales, por lo que no hay explicitadas políticas de cobertura de instituciones de salud, que lo requieren en forma esporádica para un paciente en particular.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Para RGE o ERGE, la evidencia en pediatría es contradictoria, mientras que los metaanálisis Cochrane y Dalby-Payne et al, no arrojan diferencias en síntomas de RGE, algunos estudios que componen los metaanálisis ofrecen ventaja a cisapride. Ambos metaanálisis y un estudio antes – después en prematuros, muestran reducción del IR, pero no mejoras en promedio de episodios de reflujo.

Los estudios en neonatos demostraron disminuir episodios prolongados de reflujo en bebés a término pero no normalizaron el IR en prematuros.

En Pseudoobstrucción intestinal, un ECA de adultos, mostró que cisapride aumentó en forma significativa el vaciado sólido, sin embargo a las 6 semanas no obtuvo beneficio sintomático. En Pediatría, la evidencia es de menor calidad metodológica. En un estudio comparativo cruzado, cisapride aumentó el índice de motilidad duodenal postprandial, pero no el tiempo de vaciamiento gástrico. Un estudio de cohorte obtuvo mejoras en la alimentación (al igual que un estudio abierto) con mejor respuesta en pacientes complejos motores migratorios funcionantes y con diámetros normales de intestino.

En Gastroparesia, la mayoría de ensayos clínicos en adultos y un metaanálisis analizados muestran beneficios con el uso de cisapride en vaciado gástrico. La mejora en síntomas gastrointestinales se observó en ensayos clínicos pero no en el metaanálisis). Solo un ECA de adultos con gastroparesia en diabéticos insulino-dependientes no mostró mejoras en vaciado ni síntomas. En algunos estudios se mostró una mejora en la ganancia de peso. En pediatría un ECA, comparado con domperidona, mostró reducción de síntomas en ambos grupos, aunque domperidona fue más eficaz.

Un ECA en adultos observó mejora en el vaciado gástrico de sólidos y líquidos para pacientes con luego de 1 año de tratamiento, los pacientes con **gastroparesia** tuvieron mejores resultados con líquidos y los pacientes con **pseudoobstrucción intestinal crónica** con sólidos.

Seguridad, si bien los estudios analizados en poblaciones grandes (37 000 pacientes) no han podido demostrar de manera significativa el desarrollo de arritmias, las alertas que originaron los reportes internacionales de Farmacovigilancia, los estudios que demostraron modificaciones en el ECC, llevaron a la suspensión de la comercialización en la mayoría de los países, y la recomendación de varias sociedades científicas a su uso restringido, dado el análisis riesgo-beneficio negativo para la mayoría de las patologías en las que se utilizaba.

Sin embargo, aun quedaban pendiente de estudios la utilización en patologías refractarias a tratamientos, como gastroparesia o pseudoobstrucción intestinal, y su uso se restringe a programas controlados.

RECOMENDACIONES

No incorporar al Formulario Terapéutico, tampoco se recomienda la utilización para casos excepcionales ni en forma restringida.

Su riesgo beneficio no es favorable, dado que si bien se observan mejoras en algunos parámetros en Pseudoobstrucción intestinal y Gastroparesia, los aspectos relativos a la seguridad son claramente riesgosos. Tal es así, que se retiró de la comercialización, se ha demostrado su toxicidad cardiaca, y en la actualidad carece de recomendaciones de uso en Guías de Práctica Clínica, ni aun en para pacientes refractarios. Las antiguas recomendaciones restringían enormemente el uso dado su potencial riesgo de arritmias cuando estaban presentes algunas de las siguientes condiciones: interacciones de medicamentos ya sea inhibidores de CYP 450 3A4 o que se metabolizan por esta vía, así como la presencia de factores de riesgo, dosis, anomalías electrolíticas, etc., que dificultan su utilización y manifiestan el gran riesgo que posee su indicación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Corvaglia L, Monari C, Martini S, Aceti A, Faldella G. Pharmacological therapy of gastroesophageal reflux in preterm infants. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:714564
- 2 Faubion WA Jr, Zein NN: Gastroesophageal reflux in infants and children. *Mayo Clin. Proc.* 1998; 73: 166-173
- 3 Andze GO, Brandt ML, St Vil D, et al: Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J. Pediatr. Surg.* 1991; 26 (3): 295-299.

- 4 Diamanti A, Fusaro F, Caldaro T, Capriati T, Candusso M, Nobili V, Borrelli O. Pediatric intestinal pseudo-obstruction: impact of neonatal and later onset on clinical and nutritional outcomes. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2019; 69 (2): 212-217.
- 5 Thapar N, Saliakellis E, Benninga MA, Borrelli O, Curry J, Faure C, De Giorgio R, Gupte G, Knowles CH, Staiano A, Vandenplas Y. Paediatric intestinal pseudo-obstruction: evidence and consensus-based recommendations from an ESPGHAN-led expert group. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018; 66 (6): 991-1019.
- 6 Micromedex, I.B.M. (2020). DRUGDEX® Cisapride. IBM Watson Health.
- 7 Bosca MM, Martí L, Mínguez M. Aproximación diagnóstica y terapéutica al paciente con gastroparesia. *Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 30 (6): 351-359.
- 8 Saliakellis E, Fotoulaki M. Gastroparesis in children. *Ann. Gastroenterol.* 2013; 26 (3): 204-211.
- 9 Jung A. Gastroesophageal reflux in infants and children. *American Family Physician* 2001; 64 (11): 1853-1860.
- 10 Tack J, Camilleri M, Chang L, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35: 745-767.
- 11 Gheuens J. Propulsid (cisapride) dear healthcare professional letter. MedWatch. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program 2000.
- 12 Cañas M. Cisapride retiro del mercado. Medicamentos y Salud. Boletín Fármacos, Abril 2000.
- 13 Cisapride. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) opinion following an article 31 referral. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 07 October 2002 EMEA/CPMP/24844/02.
- 14 AEMPS. Cisapride: suspensión de comercialización - comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2004/13, 2004, noviembre. Disponible en https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/docs/NI_2004-13_cisapride.pdf
- 15 Nuevas medidas en relación a la droga cisapride. ANMAT, marzo 2000. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/comunicados/Prensa/2000/prensa50.asp>
- 16 Disposición 3435/2006: Suspensión preventiva del registro, elaboración, comercialización, distribución y dispensación de las especialidades medicinales que contengan Cisapride como monodroga o asociada. ANMAT. Junio 2006.
- 17 MacLennan S, Augood C, Cash-Gibson L, Logan S, Gilbert RE. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD002300.
- 18 Dalby-Payne JR, Morris AM, Craig JC. Meta-analysis of randomized controlled trials on the benefits and risks of using cisapride for the treatment of gastroesophageal reflux in children. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 18: 196-202.
- 19 Ariagno RL, Kikkert MA, Mirmiran M, Conrad C, Baldwin RB. Cisapride decreases gastroesophageal reflux in preterm infants. *Pediatrics* 2001; 107 (4): e58.
- 20 Mt-Isa S, Tomlin S, Sutcliffe A, Underwood M, Williamson P, Croft NM, Ashby D. Prokinetics prescribing in paediatrics: evidence on cisapride, domperidone, and metoclopramide. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2015; 60 (4): 508-514.
- 21 McClure RJ, Kristensen JH, Grauaug A. Randomised controlled trial of cisapride in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1999; 80 (3): F174-F177.
- 22 Camilleri M, Malagelada JR, Abell TL, Brown ML, Hench V, Zinsmeister AR. Effect of six weeks of treatment with cisapride in gastroparesis and intestinal pseudoobstruction. *Gastroenterology* 1989; 96 (3): 704-712.
- 23 Di Lorenzo C, Reddy SN, Villanueva-Meyer J, Mena I, Martin S, Hyman PE. Cisapride in children with chronic intestinal pseudoobstruction: an acute, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1991; 101 (6): 1564-1570.
- 24 Hyman PE, Di Lorenzo C, McAdams L, et al. Predicting the clinical response to cisapride in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88: 832-836.
- 25 Raphael BP, Nurko S, Jiang H, Hart K, Kamin DS, Jaksic T, Duggan C. Cisapride Improves Enteral Tolerance in Pediatric Short Bowel Syndrome with Dysmotility. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2011; 52 (5): 590.

- 26** Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, Mandawat A, Erwin PJ, Murad MH. Effects of promotility agents on gastric emptying and symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2019; 156 (6): 1650-1660.
- 27** Dworkin BM, Rosenthal WS, Casellas AR, et al: Open label study of long-term effectiveness of cisapride in patients with idiopathic gastroparesis. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39: 1395-1398.
- 28** Kendall BJ, Kendall ET, Soykan I, et al: Cisapride in the long-term treatment of chronic gastroparesis: a 2-year open-label study. *J. Int. Med. Res.* 1997; 25: 182-189.
- 29** Horowitz M, Maddox A, Harding PE, et al: Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1987; 92: 1899-1907.
- 30** Havelund T, Oster-Jørgensen E, Eshøj O, Larsen ML, Lauritsen K. Effects of cisapride on gastroparesis in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. A double-blind controlled trial. *Acta Med. Scand.* 1987; 222 (4): 339-343.
- 31** Abell TL, Camilleri M, DiMugno EP, et al: Long-term efficacy of oral cisapride in symptomatic upper gut dysmotility. *Dig. Dis. Sci.* 1991; 36 (5): 616-620.
- 32** Franzese A, Borrelli O, Corrado G, Rea P, Di Nardo G, Grandinetti AL, Dito L, Cucchiara S. Domperidone is more effective than cisapride in children with diabetic gastroparesis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2002; 16 (5): 951-957.
- 33** Wager E, Tooley PJ, Pearce GL, Wilton LV, Mann RD. A comparison of two cohort studies evaluating the safety of cisapride: prescription-event monitoring and a large phase IV study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1997; 52 (2): 87-94.
- 34** Walker AM, Szneke P, Weatherby LB, Dicker LW, Lanza LL, Loughlin JE, Yee CL, Dreyer NA. The risk of serious cardiac arrhythmias among cisapride users in the United Kingdom and Canada. *American Journal of Medicine* 1999; 107 (4): 356-362.
- 35** Levy J, Hayes C, Kern J, Harris J, Flores A, Hyams J, Murray R, Tolia V. Does cisapride influence cardiac rhythm? Results of a United States multicenter, double-blind, placebo-controlled pediatric study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001; 32 (4): 458-463.
- 36** Khongphatthanayothin A, Lane J, Thomas D, Yen L, Chang D, Bubolz B. Effects of cisapride on QT interval in children. *J Pediatr* 1998;133:51-56
- 37** Tutar HE, Kansu A, Kalayci AG, Girgin N, Atalay S, Imamoğlu A. Effects of cisapride on ventricular repolarization in children. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). 2000 Jul 1;89(7):820-3.
- 38** Ramírez-Mayans J, Garrido-García LM, Huerta-Tecanhuey A, Gutierrez-Castrellón P, Cervantes-Bustamante R, Mata-Rivera N, Zárata-Mondragón F. Cisapride and QTc interval in children. *Pediatrics*. 2000 Nov 1;106(5):1028-30.
- 39** Zamora SA, Belli DC, Ferrazzini G, Friedli B. Effects of cisapride on ventricular depolarization-repolarization and arrhythmia markers in infants. *Neonatology*. 2001;80(1):30-4.
- 40** Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, Sondheimer J, Staiano A, Thomson M, Veereman-Wauters G, Wenzl TG. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009; 49 (4): 498-547.
- 41** Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, Di Lorenzo C, Gottrand F, Gupta S, Langendam M, Staiano A, Thapar N, Tipnis N. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018; 66 (3): 516.
- 42** Helguera M, Ontiveros G, Rabinovich R, Dubner S, Barja I., de Zuloaga C. Estepo Gonzalez JL, Retyk E, Senesi M, Villamil A. Cisapride: consideraciones cardiológicas para su correcta utilización. *Revista Argentina de Cardiología* 2000; 68 (5): 737-742.