

Actualidades sobre cisaprida

Mayor M.C. Diana Ivette **Sánchez-González**,* Tte. Cor. M.C. Ana Celia **Izeta-Gutiérrez**,**
Mayor M.C. Benjamín **Macuil-Cházaro**,*** Tte. Cor. M.C. Reynaldo de Jesús **Michel-Aceves******

Hospital Central Militar. Ciudad de México

RESUMEN. La cisaprida es hasta hoy el procinético intestinal de mayor uso en el mundo para el tratamiento de los trastornos de motilidad gastrointestinal, en México disponible de 1987 a la fecha, la farmacocinética y farmacodinámica han cobrado inusitada importancia al reportarse efectos adversos cardiacos potencialmente mortales (arritmias) principalmente con el uso combinado con medicamentos metabolizados por el citocromo P450 fracción 3 A4 en los que se incluye una larga lista de antibióticos, antimicóticos, antihistamínicos, antiarrítmicos etc, aún más el 24 de marzo de 2000 en Estados Unidos Janssen Pharmaceuticals y la FDA emitieron un comunicado para el uso restringido de la cisaprida. En nuestro país es posible que en un futuro cercano se haga lo mismo.

Palabras clave: motilidad intestinal, cisaprida, farmacocinética, efectos adversos.

La cisaprida es un agente procinético intestinal que es usado ampliamente en todo el mundo para el tratamiento de trastornos relacionados con la motilidad gastrointestinal, como en los casos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), esofagitis, gastroparesia, enfermedad respiratoria crónica (neu-

SUMMARY. Cisapride is an intestinal prokinetic world wide drug used to treat gastrointestinal motility disorders, available in Mexico from 1987 to date; the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug become important with reports of cardiac adverse drug events including death when patients are either taking certain other medications or who have certain underlying conditions that are known risk factors. On March 23 Janssen Pharmaceutical and the FDA announced a limited access program in the United States to ensure appropriate use of cisapride. We hope in Mexico the sanitary authorities or gastroenterologist make the same.

Key words: intestinal motility, cisaprida, pharmacodynamic, adverse effect.

monía recurrente, apnea, estridor, asma y ronquera), manifestaciones gastrointestinales de fibrosis quística, dispepsia funcional, pseudo obstrucción intestinal crónica, íleo postoperatorio, constipación e incontinencia fecal; además se considera a la cisaprida como el medicamento procinético de elección por su eficacia elevada debido a que los efectos colaterales son más frecuentemente observados con procinéticos tales como la metoclopramida que con la cisaprida.¹²

Es conveniente mencionar algunos datos farmacocinéticos y farmacodinámicos del monohidrato de cisaprida (MHC), por vía oral es rápidamente absorbido después de su administración. La biodisponibilidad absoluta del MHC es de 45-40%. Cuando la acidez gástrica ha sido reducida por altas dosis de bloqueadores de receptores H₂ y bicarbonato de sodio en sujetos en ayuno, hay una disminución en el rango y grado de ex-

* Residente de 2º año de Medicina Integral y de Urgencias Médicas.

** Jefe del Servicio de Cardiología de Hombres. Hospital Central Militar.

*** Jefe del Servicio de Lactantes. Hospital Central Militar.

**** Jefe del Servicio de Pediatría Médica. Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Tte. Cor. M.C. Reynaldo de Jesús Michel Aceves.
Departamento de Pediatría. Hospital Central Militar.
Lomas de Sotelo México, D.F.

tensión de la absorción. El MHC se liga al 97.5-98% de las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, la concentración plasmática máxima se alcanza entre 30 y 120 minutos, la vida plasmática media es de 8 a 12 horas y se adquieren niveles plasmáticos sostenidos entre 48 a 72 horas de ingestión continua. Cruza la barrera placentaria y se excreta por la leche materna en una concentración de 0.1% de la concentración original. El volumen de distribución del MHC es de aproximadamente 1801, indicando una extensa distribución tisular.¹³

El mecanismo de acción de la cisaprida es principalmente, aumento de la liberación de la acetilcolina en el plexo mientérico. La cisaprida no induce estimulación de los receptores muscarínicos o nicotínicos, ni inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa. Esta, es menos potente que la metoclopramida en el efecto bloqueador de los receptores dopamina en ratas, no incrementa ni disminuye la secreción de ácido gástrico inducida por pentagastrina. Estudios *in vitro* han mostrado que la cisaprida es un agonista del receptor serotonina-4. Esta acción agonista puede resultar en incremento de la motilidad gastrointestinal y de la frecuencia cardíaca.⁵

En el esófago dosis únicas de cisaprida (14-10 mg IV), incrementan la presión del esfínter esofágico inferior (PEEI) y la peristalsis esofágica inferior en comparación con placebo y/o metoclopramida. En pacientes con reflujo gastroesofágico y PEEI < 10 mmHg, la dosis de cisaprida incrementa la fuerza de la peristalsis esofágica y duplica la PEEI, la cual es parcialmente revertida por la atropina, sugiriendo que el efecto es parcial, pero no exclusivamente, mediado colinérgicamente. Se ha reportado que dosis de 20 mg de cisaprida por vía oral dados a voluntarios sanos de manera similar incrementan la PEEI, empezando a los 45 minutos después de su administración, con un pico de respuesta a los 75 minutos. La duración total del efecto no fue monitorizado y a dosis más pequeñas de 20 mg fueron ineficaces. A dosis de veinte mg de cisaprida oral, administrados 3 veces diariamente por varios días a pacientes con ERGE se ha reportado un incremento significativo en la PEEI y un incremento de la depuración ácida esofágica.⁵

En el estómago la cisaprida a dosis únicas de 10 mg IV o VO 3 veces al día por más de 6 semanas, acelera el vaciamiento gástrico.⁵

La cisaprida se metaboliza principalmente por la enzima hepática citocromo P4503A4 (CYP4503A4). Los CYP450 son una super familia de proteínas hem, la subfamilia CYP3A comprende más del 40% del contenido total de CYP450 el cual se encuentra presente en el hígado humano y en el intestino delgado y consiste de al menos 3 isoformas en humanos (CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7) las cuales son capaces de metabolizar numerosos fármacos y sustratos endógeno. El CYP3A7 es la forma fetal del CYP3A el cual comprende del 30% al 50% del contenido total de CYP450 fetal y es responsable de catalizar la biotransformación de sustratos exógenos y endógenos selectos. Poco después del nacimiento existe una transición virtualmente completa de actividad CYP3A7 a CYP3A4 aunque la CYP3A7 puede ser expresada en varios grados en el hígado adulto.¹³

La ontogenia de la CYP3A4 ha sido estudiada *in vitro* e *in vivo*. Recientemente se ha demostrado la extensión de la

actividad catalítica CYP3A4 presente en el hígado de los infantes del 1er mes de edad postnatal, la cual fue aproximadamente del 30% de la actividad en el adulto. Los niveles de actividad de la CYP3A4 en los infantes parecen aproximarse a los niveles del adulto aproximadamente a los 6-12 meses de edad y basado en estudios farmacocinéticos de sustratos selectos de CYP3A4, puede exceder los valores del adulto entre el 1º y 4º año de edad.¹³

La CYP3A4 es responsable de estabilizar la biotransformación de la cisaprida a su principal metabolito en plasma, orina y heces, norcisaprida, la cual posee aproximadamente el 15% de la actividad procinética de la cisaprida y no posee actividad intrínseca en la conducción miocárdica.⁵

La administración de la cisaprida con cualquier fármaco que inhiba la CYP3A4 inhibe la biotransformación y así incrementa las concentraciones plasmáticas de cisaprida. Dentro de estos encontramos:

- Antibióticos (eritromicina, claritromicina, troleandomicina y esparfloxacin)
- Antidepresivos (nefazodona, amitriptilina mapotriptilina)
- Antimicóticos (fluconazol, itraconazol y ketoconazol)
- Antipsicóticos (fenotiacina y sertindola)
- Antagonista de calcio (Bepridilo terodilina)
- Antagonistas H1 (Astemizol)
- Inhibidores de la proteasa (Indinavir y ritonavir)
- Antiarrítmicos clase IA (Quinidrina, procainamida)
- Antiarrítmicos clase III (Sotalol)⁶

La misma situación es teóricamente verdadera para las condiciones asociadas con una disminución en la actividad de la CYP3A4 (p. ej. inmadurez o compromiso hepático o renal)

Entre las principales reacciones adversas producidas por la cisaprida se encuentran:

Sistema nervioso central: Vértigo, trastornos en el sueño y cefalea.

Gastrointestinales: Diarrea, dolor abdominal, náusea, constipación, flatulencia y dispepsia.

Genitourinario: Incontinencia urinaria dentro de las primeras 36 horas de iniciada la terapia, así como polaquiuria.

Ocular: En algunas ocasiones puede observarse visión anormal (1.4%).

Respiratorio: Se observa rinitis, sinusitis y tos.

Musculosquelético: Produciendo artralgia.

Cardiovascular: Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares torsades de pointes han ocurrido en pacientes recibiendo terapia con cisaprida.

El efecto adverso más serio de la cisaprida está relacionado con su capacidad de prolongar la polarización cardíaca. La cisaprida puede bloquear el componente rápido de la corriente lenta de K⁺ rectificadas en miocardio por afección del canal K⁺.

Estos cambios están relacionados con la concentración de cisaprida y puede resultar en la prolongación del intervalo QTc, como se mencionó con anterioridad hay un número de sustancias capaces de incrementar las concentraciones plasmáticas de cisaprida por su interferencia con el metabo-

lismo por la CYP450. De aquí que es posible que la interacción de algunos fármacos, alimentos y enfermedades con la cisaprida pueden resultar en incremento del riesgo de arritmias ventriculares serias.¹²

El intervalo QT representa el período del inicio de la despolarización ventricular (Complejo QRS, al inicio de la onda Q) al final de la repolarización (onda T).

El intervalo QT varía con la frecuencia cardiaca prolongándola a frecuencias bajas y acortándolo a frecuencias altas. Esta también varía con edad, ejercicio y el grado de tono autonómico. Bazzet propuso una fórmula para calcular el intervalo QTc por la frecuencia cardiaca o intervalo QTc:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{R.R}^5}$$

La percentila 95 del QTc es de 430 ms en los hombres adultos y de 450 ms en mujeres; los valores de más de 450 ms y 470 ms, respectivamente se consideran como prolongados. El valor medio del QT permanece en 400 ms en todos los grupos de edad. En el 95% de los sujetos el QTc es menor de 450 ms y en 98% menor de 480 ms con la excepción del primer día de vida, cuando los valores son ligeramente superiores de acuerdo a Schwartz, el intervalo QT normal es de 451 ms en el día 4, 454 ms a los dos meses, 451 ms a los 4 meses, 442 ms a los 6 meses de vida (media + 3SD).

La prolongación excesiva del QTc puede inducir arritmias o ser proarrítmico y degenerar en una arritmia ventricular fatal conocida como "Torsades de pointes".

Esta palabra francesa significa girar o rondar alrededor de un punto, reflejando la característica electrocardiográfica de la taquicardia una ondulación continua del eje QRS alrededor de la línea isoeléctrica. La arritmia es clínicamente significativa por que está asociada con reducción severa en el gasto cardiaco, resultando en síncope o muerte súbita. Ésta también puede deteriorar hacia fibrilación ventricular.

Se ha visto en múltiples estudios el efecto de la cisaprida, Bedu observó un intervalo QT prolongado en 6 infantes que habían sido tratados con una dosis media de cisaprida de 1.34 mg/kg/día. Los datos de este estudio sugieren que las dosis de cisaprida no deben ser superiores de 0.8 mg/kg/día, especialmente para neonatos.²

Khongphatthanayuthin examinó prospectivamente los efectos de la cisaprida en el intervalo QTc en pacientes pediátricos. Realizando electrocardiogramas a 30 niños antes y después de iniciada la terapia con cisaprida, así como a 71 pacientes a los cuales se les tomó sólo después de haber iniciado con el tratamiento. Se demostró que la cisaprida prolongaba el QTc con una media de 15.5 ± 4.6 mseg en los 30 niños con electrocardiograma basal. De los 101 pacientes, doce presentaron prolongación del QTc > 440 mseg y uno una onda T prominente con muesca en todas las derivaciones. De estos 13 pacientes se observó que 11 (85%) presentaban un factor de riesgo asociado para presentar prolongación del QTc.⁷

Bernardinii reportó prolongación del intervalo QTc en un estudio abierto de 49 prematuros (Edad gestacional 34.6 semanas) tratados con cisaprida, el incremento en el QTc fue de 0.395 a 0.418. La dosis media fue de 0.84 mg/kg/día 4 veces al día.³

Hill SL identificó que la cisaprida puede alterar la repolarización ventricular en los niños, ya que en su estudio 11 (35%) de 35 pacientes que recibieron cisaprida (dosis media 0.67 mg/kg/día rango 0.30-1.68) tenían un QT prolongado (> 450 ms). De los 11 niños con prolongación del QT, dos tenían documentado torsades de pointes pero ambos pacientes estuvieron tomando cisaprida concomitantemente con un antibiótico macrólido.⁸

Bran S manifiesta que un paciente de 64 años recibiendo altas dosis de cisaprida para la gastroparesia, presentó incremento en el intervalo QT posterior a haber descartado patología agregada.⁴

Por el contrario se ha demostrado que en aquellos pacientes sin factores de riesgo que alteren el metabolismo de la cisaprida o predispongan a arritmias no se observa prolongación del intervalo QTc, como en el estudio de Levine en el que un total de 30 niños participaron, se les midió el intervalo QTc antes de la terapia con cisaprida (dosis promedio de 0.8 mg/kg/día) y nuevamente después de un mes de terapia no mostrando una prolongación significativa del QT principalmente cuando se utiliza concomitantemente con medicamentos que inhiben o compiten con el metabolismo hepático de la cisaprida por la vía del citocromo P4503A4¹ o bien es administrada a pacientes con desequilibrio hidroelectrolítico hipocalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoalbuminemia. Esto ha motivado que las sociedades europea y norteamericana de gastroenterología pediátrica emitieran su posición y recomendaciones con respecto a las indicaciones terapéuticas del medicamento.^{12,13}

Inicialmente fue definido el lugar de la cisaprida en la terapéutica pediátrica, la eficacia y la seguridad de empleo así como los efectos adversos (Espghan, Naspgn) llegando a las siguientes conclusiones.¹²⁻¹³

La evidencia revisada sugiere que la cisaprida es un medicamento seguro y eficaz en todos los grupos de edad (Lander) es el agente procinético más efectivo disponible actualmente en el mercado, los efectos cardiovasculares adversos reportados suceden casi exclusivamente en pacientes un conocido riesgo de arritmias. La mayoría de los pacientes (85%) reportados con efectos cardiacos colaterales, estaban tomando múltiples medicamentos o tenían una afección cardiaca preexistente o factores de riesgo para presentar arritmias.

El 23 de marzo 2000 la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y Janssen Pharmaceutica publicaron un documento en que restringen el uso del medicamento en adultos asegurando al paciente que se han agotado las posibilidades terapéuticas y que la cisaprida le puede beneficiar, dejando entonces la posibilidad de uso del medicamento mediante protocolos.⁷

Referencias

1. Bazzet HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart 1920, 7: 353.
2. Bedu A, Lupoglazoft JM, Favre I. Effects of cisapride on QTc interval in neonates. J Pediatrics 1997; 130(1): 164.

3. Bernardini S. Effect of cisapride on QTc interval in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997; 77: F241-F243.
4. Bran S, Murray WA, Hirsch IB, Palmer JP. Long QT syndrome during high-dose cisapride. *Arch Intern Med* 1995; 155: 765-768.
5. Cisapride monohydrate, the pharmacological basis of therapeutics. Ninth ed.
6. FDA Press Office, FDA talk paper 1998: T98 No. 39.
7. Khongphatthanayuthin A, Lane J, Thomas D, Yen L, Chang D, Bubolz B. Effects of children QT interval in children. *J Pediatr* 1998; 133: 51-50.
8. Laneau HS, Evangelista JK, Pizzi AM, Mobassaleh M, Fulton DR, Berul CH I. Proarrhythmia associated with cisapride in children. *Pediatrics* 1998; (6): 1053-1056.
9. Levine A, Fogelman R, Sirota L, Zangen Z, Shamir R, Dinari G. QT interval in children and infants receiving cisapride. *Pediatrics* 1998; 101(3): e9 McGraw-Hill, US, 1996: 249-263.
10. Moss AJ. Measurement of the interval QTc and the risk associated with QTc interval prolongation: A review. *Am J Cardiol* 1993; 72: 23B-25B.
11. Reuters Health Janssen to pull cisapride from US Market 2000
12. Shulman RJ, Boyle T, Colleti RB, Friedman RA, Heyman MB, Kearns G, Kirschner BS, Levy J, Mitchell AA, Van Hare G. A Medical position statement of the North America Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. The use of cisapride in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28(5): 529-32.
13. Vandeplas Y, Belli DC, Venatar A, Cadranet S, Cucchiara S, Dupont C, Gottrand F, Hassalle E, Heymans HSA, Kearns G, Kneepkens CM, Koleztzko SF, Milla P, Polanco I, Stainano A. The role of cisapride in the treatment of pediatric gastroesophageal reflux. The European Society of Pediatrics gastroenterology, hepatology and Nutrition. *J Pediatrics Gastroenterol Nutr* 1999; 28(5): 518-28.