



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas  
Centro Nacional de Farmacovigilancia

0781/CNFV/DFV/DNFD  
10 de julio de 2014

Para: ~~Profesionales de la Salud~~

De: **MAGÍSTRA JENNY E. VERGARA S.**  
Director Nacional de Farmacia y Drogas



## NOTA INFORMATIVA CISAPRIDA: LAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS DE USO.

La Cisaprida es un agente procinético gastrointestinal que actúa como receptor agonista de serotonina a nivel posganglionar 5-HT<sub>4</sub>, liberando acetilcolina principalmente a nivel de plexo mesentérico, que actúa estimulando la motilidad del esófago inferior, estómago, intestino delgado y colon, indicado en el manejo de desórdenes sintomáticos de la motilidad intestinal, cuyo metabolismo se realiza a través de la citocromo P-450 3 a 4.

Su uso quedó restringido al ámbito hospitalario reservado para paciente con ERGE sin riesgo, que no responden al resto de medidas del tratamiento médico y antes de indicar el tratamiento quirúrgico, especialmente en malnutridos, episodios aparentemente letales, asma, etc. Estudios abiertos para el manejo de enfermedad por reflujo gastroesofágico, en los que se ha utilizado cisaprida a dosis de 1 mg/kg/día, fraccionada en cuatro dosis, indican reducción de reflujo gastroesofágico, así como de la regurgitación clínica en pacientes que reciben cisaprida vs. placebo.

Surgen para esta molécula, en el año 2000, una serie de precauciones, contraindicaciones, interacciones y hasta retiros del mercado debido a información que relacionaba a este principio activo con la aparición riesgo cardíaco como: taquicardia, fibrilación ventricular, torsades de pointes y prolongación del intervalo QT. Estos efectos han sido observados en pacientes que además de la cisaprida estaban recibiendo otros medicamentos o bien que tenían una predisposición a la inducción de arritmias cardíacas.

En trabajos realizados Olsson y Edward (1992) se demostró por primera vez, en forma aún experimental, una mayor incidencia de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares pero no es hasta el año 2000 que estas complicaciones cobraron trascendencia. En abril de 1996 la FDA había reportado 34 pacientes que sufrieron torsades de pointes y 23 que desarrollaron prolongación del intervalo QT con el uso de este fármaco; 4 casos fueron comunicados como muerte y 16 como resucitaciones de paros cardiorrespiratorios; 7 de los casos fueron niños y un adolescente. En junio de 1998 nuevamente la FDA informó 38 muertes (1993 a 1998) en los Estados Unidos de América y en el año 2000 los eventos adversos sumaban 270, que incluían 70 casos fatales, destacando que aproximadamente en el 85% de los casos ocurrieron en pacientes con factores de riesgo identificables.

Toda situación que incremente los niveles plasmáticos de la cisaprida, así como la existencia de patologías predisponentes para eventos arrítmicos, convierten al paciente en un blanco de riesgo aumentado para sufrir efectos adversos serios. Los siguientes son los de mayor trascendencia clínica:

1. Interacciones farmacológicas: administración concomitante con otras drogas que utilizan el sistema enzimático del citocromo P450 3A4 para su metabolización.
2. Sobredosis: la dosis no debe exceder los 0,8 mg/kg divididos en 3 a 4 tomas
3. Enfermedades que disminuyen la eliminación: insuficiencia renal y hepática.
4. Otras enfermedades: cardiopatías e historia de arritmias.

Se han descrito dos mecanismos que gatillan los eventos arrítmicos, el más conocido es el bloqueo de la corriente de potasio (K), denominada IKr, codificada por el gen HERG, y el segundo es el estímulo del receptor 5-HT<sub>4</sub> auricular. En 1997, la American Physiological Society ratifica la inhibición de la corriente IKr y HERG por la cisaprida, y demuestra que es proporcional a su concentración. En junio de 1999, Rahme publica la confirmación del efecto agonista parcial del receptor 5-HT<sub>4</sub> de la cisaprida y del efecto antiarrítmico y electrofisiológico del antagonista selectivo del 5-HT<sub>4</sub>. Por otro lado, dado que la cisaprida es metabolizada a través del citocromo P450 3 A 4 (CYP3A4) y que este citocromo está involucrado en la biotransformación de un gran número de fármacos, la cisaprida presenta un amplio potencial de interacciones medicamentosas lo que incrementa la biodisponibilidad de esta molécula.

Se debe también señalar que la cisaprida está contraindicada en pacientes cursando con desequilibrio hidroelectrolítico (vómito, diarrea, malnutrición, tratamiento con diuréticos, etc.), insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva, diabetes, falla orgánica múltiple y/o cáncer. Además, no se debe administrar cisaprida durante el embarazo ni la lactancia. La cardiotoxicidad de la cisaprida debe tomarse en cuenta, evaluando la relación riesgo/beneficio en cada paciente.

La cisaprida no debe ser usada de manera indiscriminada ya que sus indicaciones son muy específicas. Debe señalarse que si bien hay discrepancias entre las diversas agencias regulatorias en el mundo sobre las indicaciones y seguridad de la cisaprida, existe un consenso de no considerar a la cisaprida como un medicamento de primera elección, sino alternativo, cuando después de agotar las otras posibilidades terapéuticas, éstas no hayan tenido éxito.

Hasta el momento se han realizado varios estudios prospectivos sobre el efecto de cisaprida en el intervalo QTc en niños, con resultados dispares. Algunos no han encontrado una prolongación estadísticamente significativa tras la ingestión del fármaco, tanto en niños a término como en prematuros. Por el contrario, otros han hallado una prolongación del intervalo QTc estadísticamente significativa.

Un escrito mexicano denominado "Utilización de cisaprida y su relación con arritmia cardíaca, estado actual en la literatura médica", publicado en el 2001 concluyó lo siguiente:

- La cisaprida es un medicamento que ha sido estudiado y utilizado para diferentes fines en población pediátrica y adultos. La mayoría de ellos se refieren a trastornos de la motilidad gastrointestinal.
- Las evidencias científicas sugieren que la cisaprida es un medicamento seguro y eficaz para todas las edades cuando es administrada a dosis terapéuticas.
- El metabolismo principal de la cisaprida ocurre a través de la citocromo p 450 3 A 4.
- Existe variabilidad entre sujetos respecto a la actividad enzimática de la principal enzima encargada del metabolismo de la cisaprida, citocromo p 450 3 A 4.
- No existen reportes de muertes por uso de cisaprida manejada a dosis terapéutica y sin factores de riesgo para desarrollar arritmia cardíaca.
- Cisaprida debe ser administrada a pacientes en quienes el uso de procinéticos se encuentre justificado acorde al conocimiento médico actual.
- La dosis terapéutica de cisaprida es de 0.2 mg/kg/dosis en tres a cuatro aplicaciones en paciente pediátrico, o 40 mg/día en adulto y no se debe exceder esta dosis.
- Cisaprida a dosis mayores a la terapéutica puede alargar el segmento QTc, que representa la fase de repolarización ventricular dentro del ciclo cardíaco y que, a su vez, es un factor de riesgo para la arritmia ventricular.
- El paciente prematuro tiene inmadurez hepática con disminución del sistema enzimático citocromo p 450 3 A 4 y, al igual que el paciente adulto con enfermedades crónicas, requiere de múltiples medicamentos para su manejo, por lo que debe de considerarse las interacciones de los mismos.
- El manejo de cisaprida en el paciente prematuro debe de iniciarse a dosis de 0.1g/kg/dosis. Además, debe de realizarse un electrocardiograma antes del inicio y darse seguimiento, siendo el primer monitoreo a las 48-72 horas.
- Los cambios electrocardiográficos en el segmento QTc secundarios al inicio de cisaprida pueden documentarse a las 48 horas de manejo. De modo semejante, los cambios secundarios a la suspensión o ajuste de dosis de cisaprida se pueden documentar a las 48 horas de establecido el cambio.
- Efectos secundarios indeseables cardíacos y no cardíacos se han reportado con el uso de cisaprida.
- Los efectos cardíacos generalmente son arritmias ventriculares y se han encontrado prácticamente en pacientes con alto riesgo.
- Alto riesgo se refiere a la utilización concomitante de inhibidores del sistema enzimático citocromo P 450 3 A 4, alimentación al seno materno en madre que reciba medicamentos inhibidores del sistema citocromo P 450 3 A 4, hipersensibilidad a cisaprida conocida, presencia de síndrome de QT largo congénito, riesgo de alteración electrolítica secundaria a problemas renales o uso de medicamentos que alteren la concentración de electrolitos, utilización de cisaprida a dosis mayores a las terapéuticas.
- En la mayor parte de pacientes en quienes se diagnostica síndrome de QT largo congénito cursan con sintomatología intrauterina o perinatal relacionada con falla cardíaca y que amerita valoración por médico cardiólogo pediatra, ya que por sí misma representa un alto riesgo para arritmia ventricular y muerte súbita. En este grupo de pacientes queda absolutamente contraindicado el uso de cisaprida.
- El paciente con fibrosis quística, pretérmino, con infecciones de vías respiratorias secundarias a enfermedad de reflujo gastroesofágico con alta frecuencia requiere de medicamentos inhibidores

de la citocromo P450 3 A 4, por lo que, en caso de recibir manejo con cisaprida, debe de considerarse la interacción de los diferentes medicamentos.

- Aspectos dietéticos deben ser considerados en los pacientes en quienes se inicie o reciban manejo con cisaprida; como la ingesta de jugo de toronja o la alimentación al seno materno en madre que esté con aplicación de imidazoles, etcétera.
- Precauciones y recomendaciones a tomar al prescribir cisaprida. En el paciente prematuro deberá comenzarse con dosis de 0.1 mg/kg/dosis, aunque podrá llegar a recibir 0.2 mg/kg/dosis en no más de cuatro dosis/día. En caso de falla hepática o insuficiencia renal deberá manejarse 50% de la dosis habitual. Deberá monitorizarse electrolitos séricos en paciente pediátrico con diarrea o uso crónico de perdedores de K como furosemida o acetazolamida. El antecedente familiar de muerte súbita obliga a considerar y analizar la posibilidad de síndrome de QTc largo congénito en el paciente antes de iniciar manejo con cisaprida.
- La FDA recomienda que, una vez que se decida iniciar cisaprida en un paciente, deberá tomarse un electrocardiograma completo, previo al inicio del tratamiento. En caso de que el QTc exceda a 450 milisegundos NO iniciar la cisaprida. Monitoreo de electrolitos séricos al iniciar o mantener el uso de cisaprida concomitante con medicamentos perdedores de electrolitos, quedando la cisaprida contraindicado en caso de alteración electrolítica. En caso de encontrarse en tratamiento con cisaprida y presentar palpitación o síncope, suspender de inmediato la cisaprida y estudiar el caso.
- Mediante demostraciones, debe de enseñarse a los padres a dosificar adecuadamente el medicamento.
- Los padres deben de tener conocimiento de que la interacción de la cisaprida con ciertos medicamentos puede favorecer la presencia de arritmias y, por tal, debe existir comunicación con el médico antes de recibir cualquier medicamento.
- La contraindicación para usar cisaprida es clara cuando existe síndrome de QT largo, congénito o idiopático, al existir hipersensibilidad a la cisaprida, utilización conjunta de inhibidores del sistema enzimático citocromo P 450 3 A 4, en el paciente alimentado con leche materna cuya madre reciba, por cualquier vía, inhibidores de citocromo P 450 3 A 4.
- En los casos en que exista clara contraindicación para administrar cisaprida, puede usarse metoclopramida o domperidona, los cuales son menos eficaces y no carecen de efectos secundarios.

En un estudio realizado en España en el 2003, titulado: "Medicamentos disponibles en pediatría para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico", mencionaron que un análisis bibliográfico más extenso muestra que la utilidad clínica de los procinéticos ha quedado limitada tras los problemas cardíacos detectados con el uso de cisaprida, hasta ahora fármaco de elección. Flores y cols. recomiendan domperidona o metoclopramida indistintamente como opciones terapéuticas a la cisaprida en los casos que se ha considerado contraindicada, de menor eficacia pero mayor seguridad, sin embargo problemas neurológicos asociados al uso de metoclopramida en pediatría y geriatría hacen menos seguro su uso.

### **Panamá.**

En el año 2000, en ese entonces el Departamento de Farmacia y Drogas, generó la Resolución 009 del 12 de octubre de 2000 por la cual se ponen bajo control especial todos los productos que contienen Cisaprida como principio activo.

Este control especial consiste en exigir la presentación y retención de la receta médica al momento de la dispensación de estos medicamentos en las farmacias y que las mismas deben ser registradas en el libro especial de productos controlados., además, que el almacenamiento de estos productos sea bajo la condición de un medicamento de control y bajo la responsabilidad directa del regente farmacéutico.

También se ordena a los distribuidores y laboratorios fabricantes notificar a los profesionales de la salud las advertencias, precauciones, interacciones, reacciones adversas y factores de riesgo para prevenir la aparición de las reacciones adversas de estos productos.

Actualmente en la base de registro sanitario de la Dirección se encuentran 3 productos con este principio activo cuyos registros se encuentran vigentes.

En estos momentos nos encontramos evaluando el uso, consumo y seguridad del principio activo a nivel nacional para la toma de desiciones y entre las acciones realizadas se encuentra la consulta a través de la Circular No. 046-14/CNFV/DFV/DNFD dirigida a profesionales de la salud en la cual se les solicita información sobre el uso actual de este producto.

Esta Circular puede encontrarse en la siguiente dirección de internet:

[http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/circular\\_046\\_cisaprida.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/circular_046_cisaprida.pdf)

Se les recomienda a los profesionales de la salud a tomar en cuenta la información vertida en esta nota informativa y les agradecemos haga extensiva la misma a los Profesionales de la Salud.

El CNFV los exhorta a reportar sus sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404, Fax: 512/9404/9196, e-mail: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

#### Bibliografía.

1. Flores, A.; Rodríguez, G.; Valles, R. y Ramírez, S. Utilización de Cisaprida y su relación con arritmia cardiaca Estado Actual en la literatura médica. Anales Médicos, Vol. 46, Num. 4, Oct. - Dic. 2001. pp. 183-192. <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2001/bc014f.pdf>
2. Sierra, JF.; Ruís, MA.; Gallardo, V. Medicamentos disponibles en pediatría para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Ars Pharmaceutica, 45:1; 73-80, 2004. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.409.1616&rep=rep1&type=pdf>
3. Helguera, M.; Ontiveros; G. Valero, E.; Rabonovich, R. y otros [www.sac.org.ar/web\\_files/download/revista.../0149-pdf-1358.pdf](http://www.sac.org.ar/web_files/download/revista.../0149-pdf-1358.pdf)
4. Manrique, Cl.; Prolongación del Intervalo QT Adquirido. <http://www.laboratoriosamerica.com.co/medicosenlinea/congreso2001/descargas/ProlongacionDelIntervaloQT.pdf>
5. Armas, H.; Peña, L.; Ramos, C. Reflujo Gastroesofágico Infantil: Tratamiento. Actitud Diagnóstico-Terapéutica. Enero – Abril 2006. <http://www.scptfe.com/inic/download.php?idfichero=157>
6. Armas, H.; Ferrer, J.; Ortigosa, L. Reflujo gastroesofágico en niños. <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/rge.pdf>
7. Ramos, C.; Huerta-Mercado, J. Enfermedad de reflujo gastroesofágico. Gastroenterología – Tópicos selectos en Medicina Interna. [http://www.cmp.org.pe/documentos/librosLibres/tsmi/Cap10\\_Enfermedad\\_de\\_reflujo\\_gastroesofagico.pdf](http://www.cmp.org.pe/documentos/librosLibres/tsmi/Cap10_Enfermedad_de_reflujo_gastroesofagico.pdf)
8. Agency for Healthcare Research and Quality. Opciones de tratamiento para la ERGE o enfermedad por reflujo del ácido estomacal. Revisión de la investigación para adultos. Department of Health & Human Services – USA. [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/165/991/gerd\\_cons\\_spanish.pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/165/991/gerd_cons_spanish.pdf)
9. Asociación Mexicana de Farmacología AC. Análisis de los efectos adversos de la Cisaprida. Revista Mexicana de Pediatría, Vol. 67, Num. 4, Jul-Ago. 2000, pp. 195-195. <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2000/sp004k.pdf>
10. Instituto de Salud de Chile. Advertencia de uso en folletos al médico y paciente en productos que contengan Cisaprida. [http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2009/12/Res\\_3668.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion/2009/12/Res_3668.pdf)

**P.D.:** El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

IC

ÚLTIMA LÍNEA