

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE  
CISAPRIDA Y ALTERACIONES  
ELECTROCARDIOGRÁFICAS EN NIÑOS**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA  
DRA. ANDREA ANANDA HUERTA TECANHUEY  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
GASTROENTEROLOGÍA PEDIÁTRICA**



**México, D. F.**

**2000**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**  
**SECRETARIA DE SALUD**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**ASOCIACION ENTRE EL USO DE CISAPRIDA  
Y ALTERACIONES  
ELECTROCARDIOGRAFICAS EN NIÑOS.**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA  
DRA. ANDREA ANANDA HUERTA TECANHUEY  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA**

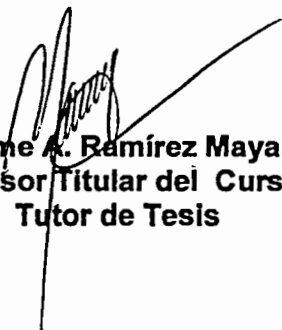
**ASOCIACION ENTRE EL USO DE CISAPRIDA Y ALTERACIONES  
ELECTROCARDIOGRAFICAS EN NIÑOS.**



**Dr. Pedro A. Sánchez Márquez**  
Director de Enseñanza



**Dr. Luis Heshiki Nakandakari**  
Jefe del Depto. de Enseñanza  
de Pre y Posgrado



**Dr. Jaime A. Ramírez Mayans**  
Profesor Titular del Curso  
y Tutor de Tesis



**Dr. Pedro Gutiérrez Castellón**  
Asesor en Metodología

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Jaime Ramírez por la confianza depositada en mi, así como su dirección para la realización de este trabajo.

Con cariño al grupo de médicos del servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría, por su apoyo y entusiasmo para la enseñanza, por su experiencia compartida durante el tiempo de mi formación como Gastroenterólogo Pediatra.

Al grupo de enfermería adscrito al servicio, por su apoyo no sólo en el trabajo, sino como amigos en los momentos difíciles de este periodo.

A mis compañeros por los buenos y malos ratos, por el tiempo que hemos compartido en este Instituto, por la experiencia de conocerlos.

A mis amigos, Dr. Martín Garrido García y Dr. Pedro Gutiérrez Castellón, quienes han tenido la paciencia y han aportado sus conocimientos para la mejor realización de este trabajo.

## **DEDICATORIA**

A mis padres, Irma y José Luis, quienes durante estos casi 30 años me han dado todo su amor y confianza, además de la bendición de tener una familia.

## **Asociación entre el uso de cisaprida y alteraciones electrocardiográficas en niños.**

### **RESUMEN**

**Antecedentes y Justificación:** La cisaprida es una benzamida con efecto proquinético intestinal. Los efectos secundarios son mínimos y se localizan principalmente en el tracto gastrointestinal, sistema nervioso central y sistema cardiovascular. Siendo de interés este último debido a reportes recientes de taquicardia y QT prolongado. <sup>(1)</sup> El metabolismo de la cisaprida es hepático en el sistema enzimático del citocromo p-450. <sup>(1-5)</sup> Los medicamentos que comparten o inhiben esta vía metabólica, favorecen el acúmulo de la cisaprida, incrementando la probabilidad de presentar efectos secundarios que en otra circunstancia serían poco frecuentes. El uso de este medicamento es habitual en la población pediátrica para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, disquinesia antropilórica y otro tipo de alteraciones de motilidad; por lo que resulta de interés definir si existe o no, una asociación entre el uso de cisaprida y el alargamiento del intervalo QT, y si esto traduce algún riesgo de arritmias para los pacientes.

**Material y Método:** Se realizó un estudio de cohortes formando 2 grupos. I: de 63 pacientes en tratamiento con cisaprida por un tiempo mínimo de 15 días y II: 57 pacientes sin el medicamento. A ambos grupos se tomó un electrocardiograma (ECG) al momento de ingresar al estudio. En aquellos pacientes que tuvieron alteraciones en el QT, se efectuó vigilancia continua de la actividad electrocardiográfica por 24 horas mediante equipo Holter. Se midió en estos pacientes la frecuencia cardíaca, intervalo PR, QRS, QT, y QTc, y se evaluó la relación entre el uso de cisaprida y la presencia de alteraciones electrocardiográficas.

**Resultados:** Se formaron 2 grupos de 63 y 57 pacientes cada uno respectivamente, sin diferencias en cuanto a género y edad, encontrando 63% de sexo masculino con una edad promedio de 28 meses. La mediana en cuanto al tiempo de uso de cisaprida fue de 60 días con un rango entre 7 y 1825 días. Se

analizaron cada una de las mediciones de ECG encontrando 5 casos de QTc prolongado en el grupo I de los cuales 3 corrigieron al suspender el medicamento. Así mismo en el grupo II hubo 6 pacientes con QTc prolongado. Se le realizó Holter a 5 de estos pacientes (3 del grupo I y 2 del grupo II) siendo los estudios de los 5 pacientes normales. No hubo diferencias estadísticamente significativas. Al realizar análisis en menores de 4 meses hubo diferencia significativa ( $p=0.04$ ) con QT prolongado más frecuente en grupo II (sin medicamento). Por otra parte, se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.026$ ) en la frecuencia ventricular media siendo de 119 latidos/min en grupo I y 130 latidos/min en grupo II. No se encontró una causa clínica que justificara esta diferencia.

**Conclusiones:** El uso de cisaprida no se asocia en forma significativa con mayor incidencia de QTc prolongado en la población pediátrica ni con la presencia de arritmias cardíacas.

## ANTECEDENTES

La cisaprida es una benzamida, agonista de la serotonina, con efecto proquinético en todo el tracto gastrointestinal. Estimula los receptores 5HT4 en el plexo mientérico favoreciendo la secreción de acetilcolina. De esta forma incrementa el tono del esfínter esofágico inferior, incrementa la amplitud de la contracción esofágica, disminuye el tiempo de vaciamiento esofagogástrico e incrementa la amplitud y coordinación antroduodenal. El tiempo de tránsito en intestino delgado y grueso se ve significativamente reducido. <sup>(1)</sup>

El metabolismo de la cisaprida se lleva a cabo específicamente en el citocromo P450 mediante la acción de la enzima CYP3A4 en la mitocondria del hepatocito. <sup>(1-5)</sup> Por lo tanto los medicamentos que compiten o inhiben la actividad de este sistema, producen un acúmulo de la misma favoreciendo la presencia de efectos secundarios que en otra circunstancia son poco frecuentes. La warfarina, niveles altos de diazepam, cimetidina, ranitidina, depresores del sistema nervioso central, eritromicina y otros macrólidos, agentes antifúngicos triazólicos como el ketoconazol o el miconazol son algunos de estos medicamentos. <sup>(1, 14, 15)</sup>

Los efectos secundarios producidos por la cisaprida hasta ahora reportados son mínimos, se localizan principalmente en el tracto gastrointestinal, en un 5% de los casos; y en menor proporción se han descrito efectos a nivel cardiovascular y sistema nervioso central. <sup>(1)</sup>

Recientemente se han reportado algunos casos de alargamiento del intervalo QT en el ECG de pacientes que han sido manejados con dosis elevadas de cisaprida (1 a 1.7mg/kg/dosis) <sup>(11)</sup> o que han recibido cisaprida a dosis habituales (0.2 a 0.3 mg/kg/dosis) en combinación con alguno de los medicamentos previamente mencionados.

También se han reportado algunos casos de síncope y Torsade de Pointes o Taquicardia ventricular helicoidal adjudicados a la presencia de intervalo QT

prolongado como único hallazgo durante la evaluación cardiológica en pacientes que utilizan cisaprida, documentando en algunos casos los niveles séricos elevados, y el uso concomitante de medicamentos inhibidores del citocromo p-450. Estos hallazgos han sido descritos como casos aislados tanto en pacientes adultos como en niños. Los estudios prospectivos realizados hasta el momento para apoyar esta sospecha no son concluyentes. Realizamos el presente estudio con el propósito de determinar si existe asociación entre el uso de cisaprida y la presencia de alteraciones electrocardiográficas principalmente QT prolongado y si esto traduce algún riesgo de arritmias en los pacientes.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio observacional, comparativo, prolectivo y longitudinal, aprobado por los Comités de Ética e Investigación de este Instituto. Se estudiaron 120 niños con diagnóstico de reflujo gastroesofágico, entre 1 mes y 18 años de edad, de cualquier género, vistos en la consulta externa del Servicio de Gastroenterología y Nutrición entre el mes de septiembre de 1998 y mayo de 1999. Se formaron dos grupos de pacientes con 63 y 57 niños respectivamente. El grupo I, corresponde a pacientes que tomaron cisaprida al menos por 15 días. El grupo II corresponde a pacientes sin medicamento. Se descartaron pacientes con cardiopatías, disrritmias, deshidratación, vómito o diarrea, procesos infecciosos agudos. Ninguno de los pacientes con historia de prematurez y/o historia familiar de Síndrome Congénito de QT prolongado. Para todos los pacientes se obtuvo carta de consentimiento informado firmada por el padre o tutor.

Se llenó un cuestionario para conocer edad, sexo, peso, talla, tiempo de uso de cisaprida, dosis de cisaprida, uso de otros medicamentos en las últimas 48 horas, uso de otros medicamentos por tiempo prolongado. Posteriormente se realizó un electrocardiograma (ECG) convencional de manera inicial a todos los niños, utilizando un electrocardiógrafo Hp pagewriter Lxi. Se interpretaron los ECG por un cardiólogo pediatra que desconocía a qué grupo pertenecía cada paciente.



Se utilizó la fórmula de Bazett para el cálculo del QT corregido. Se consideró QTc prolongado un intervalo mayor o igual a 460 mseg. A los niños con intervalo QTc prolongado se les realizó Holter de 24 horas. Posteriormente se suspendió la cisaprida a los del grupo I y se repitió el ECG 2 semanas después para evaluar los cambios.

El análisis estadístico se realizó en forma global y por grupos de edad considerando para esto el nivel de actividad del citocromo p-450. Se capturó la información a través del paquete Excell para Windows y se efectuó el análisis estadístico con SPSS versión 8.0 para Windows. Se efectuó descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedios y desviación estándar para variables continuas con distribución Gaussiana y de medianas con valores mínimos y máximos para variables categóricas. Se utilizó la T de Student o Wilcoxon para análisis comparativo entre ambos grupos. Se consideró significancia estadística a  $p < 0.05$ .

## **RESULTADOS**

Del grupo I la edad promedio fue de  $29 \pm 5$  meses, 43 (68%) masculinos. La mediana en cuanto al tiempo de uso de cisaprida fue de 60 días con un rango entre 7 y 1825 días. Grupo II de controles con una edad promedio de  $27 \pm 7$  meses, 33 (58%) masculinos. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a edad y género, encontrando en forma global 63% masculinos con una edad promedio de 28 meses. La distribución por género según los diferentes grupos de edad sin diferencias significativas. Tabla 1.

Se analizaron cada una de las mediciones de ECG encontrando 5 casos de QTc prolongado en el grupo I, al suspender la cisaprida 3 corrigieron y dos permanecieron prolongados. Estos pacientes estuvieron asintomáticos y no presentaron alteraciones durante el Holter de 24 horas.

En el grupo II hubo 6 pacientes con QTc prolongado. Se realizó Holter a 3 de estos pacientes con resultados normales. Tampoco presentaron sintomatología. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al QTc ( $p=0.4$ ). No se pudo realizar Holter a todos los pacientes por no haber perdido el seguimiento por un tiempo en la consulta.

Al considerar el QTc por grupos de edad se encontró diferencia significativa en menores de 4 meses ( $p=0.04$ ) encontrando QTc más prolongado en el grupo II que en el grupo I. Tabla 2. En los niños mayores la frecuencia de QTc prolongado y la duración del mismo fueron similares. Tabla 3.

Dentro de otras variables analizadas llama la atención una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.026$ ) en la frecuencia ventricular media siendo de 119 latidos/min en grupo I y de 130 latidos/min en grupo II. Cuando el análisis se efectuó por grupos de edad encontramos mayor diferencia en los menores de 4 meses una significancia estadística ( $p=0.006$ ), ver tabla 4. No encontramos una causa clínica para justificar esta diferencia. En el resto de parámetros electrocardiográficos no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, ni determinaciones fuera de parámetros normales para la edad de los pacientes.

## **DISCUSION**

A partir de la introducción de la cisaprida en el mercado, se estima que 140,000,000 de ciclos de tratamiento han sido prescritos. <sup>(1)</sup> La seguridad y eficacia de la cisaprida habían sido evaluadas previamente, <sup>(2-8)</sup> aunque recientemente han surgido algunos reportes con evidencia de QTc prolongado secundario al uso de la misma. <sup>(1-9,20)</sup> La repercusión clínica del QTc prolongado aun está por definirse. <sup>(12)</sup> No es posible por el momento predecir la presentación de arritmias en el individuo con QTc prolongado. En niños existen al respecto dos reportes de interés. El primero de Khongphatthanayothin, A. quien reporta una incidencia de QT prolongado del 13%, aunque de éstos pacientes el 50% estaba

tomando algún medicamento conocido que interfiere en el metabolismo hepático de la cisaprida. Por otra parte algunos de los pacientes estudiados eran prematuros, en quienes se conoce que la actividad del CYP450 está disminuida. Además consideró como QTc prolongado  $> 0.440$  mseg, ninguno de sus pacientes tuvo un QTc mayor de  $0.460$  m seg. <sup>(6)</sup> El segundo es un estudio de Hill, et al quien incluyó pacientes con diagnósticos de prematuridad, enfermedad crónica pulmonar, parálisis cerebral, y cardiopatías congénitas. Estas enfermedades por si solas son factores de riesgo para la presencia de QT prolongado. Se encontraron 2 pacientes con arritmias en este estudio los cuales estaban recibiendo macrólidos de manera simultánea con la cisaprida. <sup>(9)</sup>

Se conoce actualmente que la enzima más importante para el metabolismo de la cisaprida es la CYP-4503A4. Lacroix et al demostraron que ya se encuentra presente en el hígado del recién nacido aunque su actividad representa únicamente un 30% con relación a la actividad en el adulto. La actividad de la enzima incrementa con la edad, alcanza valores normales entre los 6 y 12 meses de edad, posteriormente sobrepasa los valores del adulto por un periodo de 4 años para disminuir nuevamente a valores normales. <sup>(16, 17)</sup> En este estudio encontramos mayor número de pacientes con QTc prolongado en los menores de 4 meses, esto se relaciona con la incapacidad del niño para metabolizar adecuadamente el medicamento según lo reportado por Lacroix. Llama la atención que el grupo control tuvo mayor número de pacientes con QTc prolongado que el grupo de casos. Aunque no hubo una diferencia significativa al respecto, no encontramos justificación alguna para apoyar este hecho. Por otra parte, aunque no podemos apoyar en el estudio que la cisaprida se asocia con mayor incidencia de QTc prolongado en niños, existieron tres pacientes en quienes al suspender el medicamento el intervalo QT regresó a valores normales. En estos pacientes no hubo manifestaciones clínicas asociadas, y el Holter de 24 horas no demostró alteraciones del ritmo. Por lo tanto, debemos continuar investigando éste fenómeno.

Encontramos otro dato que llama la atención, y es con relación a la frecuencia cardíaca. Los niños del grupo II (controles) tuvieron una frecuencia cardíaca mayor con respecto al grupo I, aunque esta diferencia fue significativa, no hubo en estos pacientes una causa clínica que explicara este hecho. ¿Es probable que la frecuencia cardíaca haya alterado la longitud del intervalo QT en estos pacientes? Es una pregunta que en este momento no podemos responder. De cualquier forma sugiere que pueden existir otros factores distintos a la cisaprida que intervienen como factores etiológicos del QTc prolongado. Hasta no tener una respuesta a todas las preguntas debemos evitar el uso simultáneo de medicamentos que comparte el mismo sistema enzimático con la cisaprida para disminuir el riesgo de su acúmulo en el organismo y evitar posibles efectos secundarios no deseados. <sup>(18)</sup>

## **CONCLUSION**

En este estudio encontramos que existe QTc prolongado en niños independientemente del uso de cisaprida. No se demostró que existiera mayor frecuencia de QTc prolongado con el uso de este medicamento. Además no hubo en los pacientes evidencia de arritmias clínicas o subclínicas. Por lo tanto, es posible continuar el uso de este medicamento, evitando el uso concomitante de medicamentos que comparten el mecanismo de metabolismo hepático hasta demostrar si existe riesgo para desarrollar arritmias con niveles altos del medicamento en sangre.

## BIBLIOGRAFIA

1. Khongphattbanayothin A, Lane J, Thomas D, Yen L, Chang D, Bubolz B. Effects of cisapride on QT interval in children. *J Pediatr* 1998; 133:51-6.
2. Cucchiara S, Staiano A, Capuzzi C, Di Lorenzo C, Bocchieri A, Auricchio S. Cisapride for gastroesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child* 1987;62:454-7.
3. Saye ZN, Forget PP, Geubelle F. Effect of cisapride on gastroesophageal reflux in children with chronic bronchopulmonary disease: A double blind cross-over ph monitoring study. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3:08-12.
4. Halabi IM. Cisapride in management of chronic pediatric constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:199-202.
5. Van Eygen M, Van Ravensteyns H. Effect of cisapride on excessive regurgitation in infants. *Clinical Therapeutics* 1989; 11:669-77.
6. Vandenplas Y, Deroy C, Sacre L. Cisapride decreases prolonged episodes of reflux in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:44-7.
7. Lander A, Redkar R, Nicholls G, et al. Cisapride reduces neonatal postoperative ileus: Randomised placebo-controlled trial. *Arch Dis Child* 1997;77:F119-22.
8. Enriquez A, Botisetty S, Patole S, Garvey PA, Campbell PJ. Randomised controlled trial of cisapride in food intolerance in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. Ed 1998;79:F110-3.
9. Hill SL, Evangelista JK, Pizzi AM, Mobassaleh M, Fulton DR, Berul CI. Proarrhythmia associated with cisapride in children. *Pediatrics* 1998;101:1053-

10. Heart 1920;7:353.
11. Shulman RJ, Boyle T, Colletti RB, Friedman RA, Heyman MB, et al. The use of cisapride in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28:529-533.
12. Garson A Jr, Dick M. 2d., Fournier A. Et al. The long QT syndrome in children: An international study of 287 patients. Circulation 1993;87:1866-72.
13. Guyer B, Martin JA, Mac Dorman MF, Anderson RN, Strobino DM. Annual Summary of vital statistics – 1996. Pediatrics 1997;100:905-18.
14. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome p-450 drug interactions. Pharmacotherapy 1998;18:84-112.
15. Rendic S, Di Carlo F. Human cytochrome p-450 enzymes: A status report summarizing their reactions, substrates, inducers and inhibitors. Drug Metab Rev 1997;29:413-580.
16. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in human liver: evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. Eur J Biochem 1997;247:625-3421.
17. Leeder JS, Kearns GL. Pharmacogenetics in Pediatrics: implications for practice. Pediatr Clin North Am 1997;44:55-77
18. Vandeplass Y, Belli DC, Benatar A, Cadranel S, Cucchiara S, Dupont C, et al. The role of cisapride in the treatment of pediatric gastroesophageal reflux. J Ped Gastroenterol Nutr 1999;28:518-528
19. Manji S, Lillyons H, Pieper D, Farooki Z. Cisapride associated ECG changes in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;29:501.

**Tabla 1 Distribución por Genero en relación con el uso de Cisaprida**

Grupo de edad	Grupo con Cisaprida Masc/Fem.	Grupo sin Cisaprida Masc/Fem.	p
≤ 4 meses	10/5	13/8	.77
5-12 meses	17/5	7/10	.02
> 12 meses	17/9	14/5	.55

**Tabla 2 Duración del QTc en relación con el uso de Cisaprida**

Grupo de edad	QtC (Mseg) Grupo con Cisaprida x ± d.s.	QTc(Mseg) Grupo sin Cisaprida X ± d.s.	p
≤ 4 meses	410 ± 27	428 ± 23	.04
5-12 meses	412 ± 38	411 ± 38	.90
> 12 meses	414 ± 28	412 ± 33	.75



**Tabla 3 Distribución de pacientes con QTc prolongado en relación con el uso de Cisaprida**

Grupo de edad	Grupo con Cisaprida (%)	Grupo sin Cisaprida (%)	p
≤ 4 meses	6.7	14.3	.51
5-12 meses	9.1	5.9	.71
> 12 meses	7.7	10.5	.74
<b>Total</b>	<b>8.0</b>	<b>10.5</b>	<b>.64</b>

**Tabla 4 Frecuencia Ventricular Media en relación con el uso de Cisaprida**

Grupo de edad	FVM (Lat/min) Grupo con Cisaprida x ± d.s.	FVM (Lat/min) Grupo sin Cisaprida X ± d.s.	p
≤ 4 meses	132 ± 14	146 ± 15	.006
5-12 meses	134 ± 13	138 ± 16	.41
> 12 meses	100 ± 23	101 ± 24	.86