

11237

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL CENTRAL SUR PEMEX PICACHO

208

EFFECTOS DE LA CISAPRIDA SOBRE EL QTC EN  
NIÑOS DE 1 DIA A 4 AÑOS CON ENFERMEDAD  
DE REFLUJO GASTROESOFAGICO EN EL  
H. C. S. A. E.

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
PEDIATRIA  
PRESENTA:

DR. HECTOR SANJUAN FABIAN

299943

TUTORES: DRA. ANA LIMON ROJAS  
DR. GUILLERMO WAKIDA KUSUNOKI  
DR. HECTOR OSNAYA

MEXICO, D. F.



2001





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PEMEX PICACHO**

**PEDIATRIA**

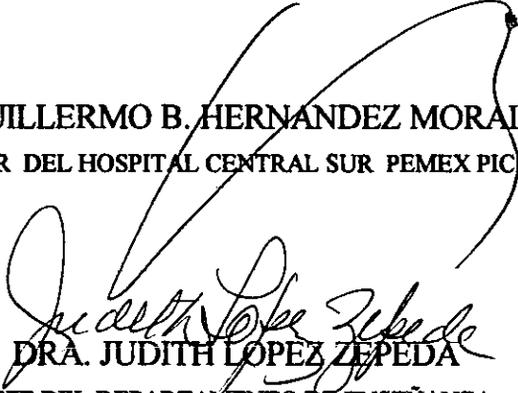
**PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

**EFFECTOS DE LA CISAPRIDA SOBRE EL QTC EN NIÑOS DE 1 DIA A 4 AÑOS CON  
ENFERMEDAD DE REFLUJO GASTROESOFAGICO EN EL H.C.S.A.E.**

**PRESENTA: DR. HECTOR SANJUAN FABIAN**

**TUTORES : DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS  
DR. GUILLERMO WAKIDA KUSUNOKI  
DR. HECTOR OSNAYA**

**DR. GUILLERMO B. HERNANDEZ MORALES**  
**DIRECTOR DEL HOSPITAL CENTRAL SUR PEMEX PICACHO**



**DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA**



**DR. JESUS ARTURO CASTELLERO HERMOSILLO**  
**JEFE DE INVESTIGACION**



**DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS**  
**JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA**  
**TUTORA DE TESIS**



**DR. GUILLERMO WAKIDA KUSUNOKI**  
**TUTOR DE TESIS**



**DIVISION DE ESPECIALIZACION**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**U. N. A. M.**

# INDICE

	Pag
Dedicatoria .....	4
Antecedentes .....	5,6
Planteamiento del problema .....	7
Objetivos .....	8
Hipótesis .....	8
Metodología .....	8
Criterios de inclusión .....	9
Criterios de exclusión .....	9
Criterios de eliminación .....	9
Recursos y cronograma .....	9
Hoja de recolección de datos .....	10
Consentimiento informado .....	11
Resultados .....	12
Discusión .....	13
Conclusiones .....	14
Esquema de investigación .....	15
Bibliografía .....	16
Bibliografía .....	17

## **DEDICATORIA.**

A mi esposa Katia y a mi bebe, que incondicionalmente han estado conmigo en todo momento brindándome su comprensión, apoyo y amor.

A mis padres y hermanos por su cariño, a mis suegros por su aprecio y ayuda hacia mi persona.

Extiendo mi reconocimiento y agradecimiento a la Dra. Ana Elena Limón Rojas, por su valiosa orientación y ejemplo de mi profesión actual, así mismo al Dr. Guillermo Wakida, Dr. Octavio Orihuela, Dr. Juan Carlos Medina, Dr. Carlos Romero, Dr. Héctor Osnaya, Dr. Jacobo Halabe, Dra. Akemi Ishikawa, Dra. Mireya Muñoz, Dr. Rodolfo Risco, Dr. Antelmo Martínez, Dr. Sergio Hernández, Dr. Eduardo Sicilia, Dra. Judith López, Dr. Arturo Caballero, por su apoyo y cariño que me han demostrado durante mi formación profesional. A todo el personal de Enfermería, personal de estadística Adolfo Santiago y a mis compañeros de residencia; Dra. Karina Cerón, Dra. Michell Padilla, Dr. Ulises Medellín, al Dr. Manuel Cruz y a la Dra. Verónica Morales que me apoyaron incondicionalmente.

Este presente simboliza mi gratitud por toda la responsable e inolvidable ayuda que me han proporcionado.

# EFFECTOS DE LA CISAPRIDA SOBRE EL QTC EN NIÑOS DE 1 DIA A 4 AÑOS CON ENFERMEDAD DE REFLUJO GASTROESOFAGICO EN EL H.C.S.A.E.

Sanjuan Héctor MD, Limón MD, Wakida MD, Osnaya MD.

## ANTECEDENTES

La Cisaprida corresponde a un subgrupo sustituto de la benzamida, que no posee receptores bloqueadores de la dopamina o propiedades estimulantes de los receptores colinérgicos, sino que aumenta la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico del intestino y como receptor posganglionar de la serotonina 5HT<sub>4</sub> (7,12,15,16). La enzima responsable de metabolizar un sin número de medicamentos entre ellos la Cisaprida es el citocromo P450, de éstos el subtipo 3 A 4; algunos autores como Leeder y Kears mostraron que se encuentra activa en 25% de su capacidad en el neonato con respecto al del adulto e incrementa conforme se desarrolla el individuo (15).

La Cisaprida se metaboliza por N-dealquilación oxidativa e hidroxilación aromática, la excreción del metabolito es igual tanto en orina como en heces, la excreción en leche materna es limitada, se une extensamente a las proteínas plasmáticas; la actividad de la Cisaprida se produce 30 a 60 minutos después de su administración oral.

Debido a su actividad motora sobre el sistema gastrointestinal, previene la atonía gástrica, aumenta la actividad peristáltica, coordina a nivel antroduodenal, acelera el vaciamiento gástrico del intestino delgado y grueso y ha sido utilizada en varias enfermedades pediátricas, entre ellas la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico, la Dispepsia funcional, gastroparesia, Síndrome de Pseudoobstrucción crónica y Constipación crónica (15,16), siendo prescrita desde 1988, en más de 140 millones de pacientes en todo el mundo incluyendo México, de estos el 18% para el grupo de un año de edad y el 8% de 1 a 20 años (16,19,20).

Los primeros efectos colaterales que se reportaron a la FDA (Food and Drug Administration's), fue entre julio de 1993 a mayo de 1999, de los cuales los más importantes fueron a nivel cardiaco: Taquicardia sinusal, Arritmias, Prolongación del QTC (QT corregido), cuyos reportes mencionan que el tiempo de presentación posterior a la administración varía de 2 días a un mes de manejo con una incidencia del 20 a 30%, los hallazgos QTC frecuentemente son fenómenos arrítmicos, teniendo un índice más alto en pacientes neonatos <sup>(1,2,3,4)</sup> lo cual conduce a Torsade de Pointes (Taquicardia ventricular Polimorfa) que puede conducir a fibrilación, síncope y Muerte súbita, encontrando que la incidencia de presentación de estas alteraciones aumentan a un 80% cuando se relacionaba a dosis supratrapeuticas (0.4mg/kg/do cada 8 hrs.), alteraciones electrolíticas (Hipocalcemia, Hipomagnesemia, Hipocalemia) anomalías cardiacas o la ingestión de otros medicamentos ya bien demostrados (macrólidos, DFH, imidazoles, furosemide) <sup>(5,8,9,11,17,19)</sup>, o frutas como la toronja que es reguladora de la enzima Citocromo P450 subtipo 3A4 a nivel de la pared intestinal.

Otros estudios confirman que la cisaprida causa prolongación de la repolarización ventricular en niños, los cuales pueden cursar con signos de arritmias o cardiotoxicidad como prolongación del QTC en forma asintomática, con inicio o exacerbando la proarritmia cuando existen factores mencionados en párrafos anteriores (medicamentos, Toronja, alteraciones electrolíticas), que resten la actividad del citocromo P450 subtipo 3A4. <sup>(15)</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La población pediátrica que se maneja con cisaprida en nuestro Hospital es considerable, ya que la patología en que más se utiliza es la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico frecuente en nuestro medio.

Los últimos reportes que se han publicado en la literatura internacional, evidencian que la cisaprida produce alteraciones en el electrocardiograma, principalmente prolongando el intervalo QTC, el cual es predisponente para desarrollar Torsade de Pointes (arritmia ventricular polimorfa) que se produce por alteraciones en la repolarización secundario a un intervalo QT prolongado, haciéndose referencias por varios autores de estos eventos (8,15) según lo publicado en la literatura inglesa.

En nuestro país hay pocos estudios(20) sobre la incidencia de efectos secundarios a nivel de Electrocardiograma y debido a que la cisaprida es de primera elección en el manejo de patologías gastrointestinales, dentro de estas la más importante, es la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico.

En este estudio se revisara la incidencia de alteraciones en el EKG en cuanto a la prolongación del QTC en pacientes de un día a 4 años con Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico la que, se diagnosticara ya sea por características clínicas (vomito, regurgitación) o por medio de paraclínicos como la serie Esofagogastroduodenal y en los cuales se inicie manejo con Cisaprida por primera vez .

## **OBJETIVOS**

1. Determinar la incidencia de prolongación de QTC con el uso de la cisaprida en niños del Hospital Central Sur de Alta Especialidad con edad entre 1 día a 4 años.
2. Determinar si existen manifestaciones clínicas en estos pacientes.
3. Determinar la incidencia de prolongación de QTC de manera asintomática.

## **HIPOTESIS**

Si la cisaprida produce alteraciones en la repolarización entonces se presentara prolongación del QT C.

## **METODOLOGIA**

Es un estudio prospectivo en donde se incluirán niños derechohabientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, de 1 día a 4 años de edad, dividiéndose en dos Grupos: Al Primer grupo se les realizará EKG antes de tomar tratamiento y a los 2 días de iniciado el manejo con cisaprida a dosis convencionales de 0.2mg/kg/do C/8 hrs. El segundo Grupo control serán niños sanos sin manejo con cisaprida a los cuales se les tomará EKG . Se solicitará autorización a los padres o tutores por medio de un consentimiento informado y se recolectarán los datos en Hoja de recolección de datos del paciente. El estudio se iniciará el 1o de Febrero y terminará el 30 de Agosto del 2001.

El intervalo QTC será evaluado con la formula de Bazett con un valor que va de 444 a 530 milisegundos en ausencia de fenómenos arritmicos, un valor definido de 453 milisegundos para un mes de edad, 468 milisegundos a los 2 meses de edad, 470 milisegundos a los 3 meses de edad y 468 milisegundos a los 4 meses de edad, posterior a esta edad de 444 milisegundos (24).

Las mediciones del intervalo QTC se llevaran a cabo en la derivación DII como se indica en la bibliografía. (24) Los EKG se valoran por el Cardiólogo Pediatra.

Una P menor de 0.5 será considerada estadísticamente significativa.

## OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia de prolongación de QTC con el uso de la cisaprida en niños del Hospital Central Sur de Alta Especialidad con edad entre 1 día a 4 años.
2. Determinar si existen manifestaciones clínicas en estos pacientes.
3. Determinar la incidencia de prolongación de QTC de manera asintomática.

## HIPOTESIS

Si la cisaprida produce alteraciones en la repolarización entonces se presentara prolongación del QT C.

## METODOLOGIA

Es un estudio prospectivo en donde se incluirán niños derechohabientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, de 1 día a 4 años de edad, dividiéndose en dos Grupos: Al Primer grupo se les realizará EKG antes de tomar tratamiento y a los 2 días de iniciado el manejo con cisaprida a dosis convencionales de 0.2mg/kg/do C/8 hrs. El segundo Grupo control serán niños sanos sin manejo con cisaprida a los cuales se les tomará EKG . Se solicitará autorización a los padres o tutores por medio de un consentimiento informado y se recolectarán los datos en Hoja de recolección de datos del paciente. El estudio se iniciará el 1o de Febrero y terminará el 30 de Agosto del 2001.

El intervalo QTC será evaluado con la formula de Bazett con un valor que va de 444 a 530 milisegundos en ausencia de fenómenos arrítmicos, un valor definido de 453 milisegundos para un mes de edad, 468 milisegundos a los 2 meses de edad, 470 milisegundos a los 3 meses de edad y 468 milisegundos a los 4 meses de edad, posterior a esta edad de 444 milisegundos <sup>(24)</sup>.

Las mediciones del intervalo QTC se llevaran a cabo en la derivación DII como se indica en la bibliografía. <sup>(24)</sup>. Los EKG se valoran por el Cardiólogo Pediatra.

Una P menor de 0.5 será considerada estadísticamente significativa.

## OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia de prolongación de QTC con el uso de la cisaprida en niños del Hospital Central Sur de Alta Especialidad con edad entre 1 día a 4 años.
2. Determinar si existen manifestaciones clínicas en estos pacientes.
3. Determinar la incidencia de prolongación de QTC de manera asintomática.

## HIPOTESIS

Si la cisaprida produce alteraciones en la repolarización entonces se presentara prolongación del QT C.

## METODOLOGIA

Es un estudio prospectivo en donde se incluirán niños derechohabientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, de 1 día a 4 años de edad, dividiéndose en dos Grupos: Al Primer grupo se les realizará EKG antes de tomar tratamiento y a los 2 días de iniciado el manejo con cisaprida a dosis convencionales de 0.2mg/kg/do C/8 hrs. El segundo Grupo control serán niños sanos sin manejo con cisaprida a los cuales se les tomará EKG. Se solicitará autorización a los padres o tutores por medio de un consentimiento informado y se recolectarán los datos en Hoja de recolección de datos del paciente. El estudio se iniciará el 1o de Febrero y terminará el 30 de Agosto del 2001.

El intervalo QTC será evaluado con la formula de Bazett con un valor que va de 444 a 530 milisegundos en ausencia de fenómenos arritmicos, un valor definido de 453 milisegundos para un mes de edad, 468 milisegundos a los 2 meses de edad, 470 milisegundos a los 3 meses de edad y 468 milisegundos a los 4 meses de edad, posterior a esta edad de 444 milisegundos <sup>(24)</sup>.

Las mediciones del intervalo QTC se llevaran a cabo en la derivación DII como se indica en la bibliografía. <sup>(24)</sup>. Los EKG se valoran por el Cardiólogo Pediatra.

Una P menor de 0.5 será considerada estadísticamente significativa.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Ambos sexos
2. Consentimiento de los padres o tutor
3. Paciente de 1 día a 4 años de edad
4. Tratamiento con cisaprida por primera vez
5. Que cuenten con Diagnóstico por primera vez de Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Con patología cardiaca diagnosticada o sospecha.
2. Que tomen medicamentos que compitan con la cisaprida: DFH, Imidazoles (fluconazol, ketoconazol), anticoagulantes, Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina), Benzodicepinas.
3. Que cuenten con patología sistémica, como Hepáticas, Renales, Sistema nervioso central (convulsivas y extrapiramidales) y de la coagulación.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

1. Pacientes que cuenten con alergia al medicamento ( intolerancia)
2. Si presenta alargamiento del QTC en cualquier fase del estudio
3. Pacientes que cuenten con patología agregada o que tomen medicamentos que compitan con el Citocromo P450.

## **ANALISIS DE RESULTADOS**

Se realizara un análisis estadístico, chi cuadrada

## **RECURSOS**

Se cuenta con Personal Médico Adscrito y Médicos Residentes, dos consultorios Para la consulta externa, y un Electrocardiógrafo.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Se iniciara el Estudio, recolección de datos desde el 01 de febrero del 2001 a Agosto 30 del 2001, análisis de datos del 11 al 14 de septiembre del 2001. Se reportan datos el 18 de Septiembre.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Ambos sexos
2. Consentimiento de los padres o tutor
3. Paciente de 1 día a 4 años de edad
4. Tratamiento con cisaprida por primera vez
5. Que cuenten con Diagnóstico por primera vez de Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Con patología cardíaca diagnosticada o sospecha.
2. Que tomen medicamentos que compitan con la cisaprida: DFH, Imidazoles (fluconazol, ketoconazol), anticoagulantes, Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina), Benzodiacepinas.
3. Que cuenten con patología sistémica, como Hepáticas, Renales, Sistema nervioso central (convulsivas y extrapiramidales) y de la coagulación.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

1. Pacientes que cuenten con alergia al medicamento ( intolerancia)
2. Si presenta alargamiento del QTC en cualquier fase del estudio
3. Pacientes que cuenten con patología agregada o que tomen medicamentos que compitan con el Citocromo P450.

## **ANALISIS DE RESULTADOS**

Se realizara un análisis estadístico, chi cuadrada

## **RECURSOS**

Se cuenta con Personal Médico Adscrito y Médicos Residentes, dos consultorios Para la consulta externa, y un Electrocardiógrafo.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Se iniciara el Estudio, recolección de datos desde el 01 de febrero del 2001 a Agosto 30 del 2001, análisis de datos del 11 al 14 de septiembre del 2001. Se reportan datos el 18 de Septiembre.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Ambos sexos
2. Consentimiento de los padres o tutor
3. Paciente de 1 día a 4 años de edad
4. Tratamiento con cisaprida por primera vez
5. Que cuenten con Diagnóstico por primera vez de Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Con patología cardíaca diagnosticada o sospecha.
2. Que tomen medicamentos que compitan con la cisaprida: DFH, Imidazoles (fluconazol, ketoconazol), anticoagulantes, Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina), Benzodiacepinas.
3. Que cuenten con patología sistémica, como Hepáticas, Renales, Sistema nervioso central (convulsivas y extrapiramidales) y de la coagulación.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

1. Pacientes que cuenten con alergia al medicamento ( intolerancia)
2. Si presenta alargamiento del QTC en cualquier fase del estudio
3. Pacientes que cuenten con patología agregada o que tomen medicamentos que compitan con el Citocromo P450.

## **ANALISIS DE RESULTADOS**

Se realizara un análisis estadístico, chi cuadrada

## **RECURSOS**

Se cuenta con Personal Médico Adscrito y Médicos Residentes, dos consultorios Para la consulta externa, y un Electrocardiógrafo.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Se iniciara el Estudio, recolección de datos desde el 01 de febrero del 2001 a Agosto 30 del 2001, análisis de datos del 11 al 14 de septiembre del 2001. Se reportan datos el 18 de Septiembre.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Ambos sexos
2. Consentimiento de los padres o tutor
3. Paciente de 1 día a 4 años de edad
4. Tratamiento con cisaprida por primera vez
5. Que cuenten con Diagnóstico por primera vez de Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Con patología cardiaca diagnosticada o sospecha.
2. Que tomen medicamentos que compitan con la cisaprida: DFH, Imidazoles (fluconazol, ketoconazol), anticoagulantes, Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina), Benzodiazepinas.
3. Que cuenten con patología sistémica, como Hepáticas, Renales, Sistema nervioso central (convulsivas y extrapiramidales) y de la coagulación.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

1. Pacientes que cuenten con alergia al medicamento ( intolerancia)
2. Si presenta alargamiento del QTC en cualquier fase del estudio
3. Pacientes que cuenten con patología agregada o que tomen medicamentos que compitan con el Citocromo P450.

## **ANALISIS DE RESULTADOS**

Se realizara un análisis estadístico, chi cuadrada

## **RECURSOS**

Se cuenta con Personal Médico Adscrito y Médicos Residentes, dos consultorios Para la consulta externa, y un Electrocardiógrafo.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Se iniciara el Estudio, recolección de datos desde el 01 de febrero del 2001 a Agosto 30 del 2001, análisis de datos del 11 al 14 de septiembre del 2001. Se reportan datos el 18 de Septiembre.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Ambos sexos
2. Consentimiento de los padres o tutor
3. Paciente de 1 día a 4 años de edad
4. Tratamiento con cisaprida por primera vez
5. Que cuenten con Diagnóstico por primera vez de Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Con patología cardiaca diagnosticada o sospecha.
2. Que tomen medicamentos que compitan con la cisaprida: DFH, Imidazoles (fluconazol, ketoconazol), anticoagulantes, Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina), Benzodiacepinas.
3. Que cuenten con patología sistémica, como Hepáticas, Renales, Sistema nervioso central (convulsivas y extrapiramidales) y de la coagulación.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

1. Pacientes que cuenten con alergia al medicamento ( intolerancia)
2. Si presenta alargamiento del QTC en cualquier fase del estudio
3. Pacientes que cuenten con patología agregada o que tomen medicamentos que compitan con el Citocromo P450.

## **ANALISIS DE RESULTADOS**

Se realizara un análisis estadístico, chi cuadrada

## **RECURSOS**

Se cuenta con Personal Médico Adscrito y Médicos Residentes, dos consultorios Para la consulta externa, y un Electrocardiógrafo.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Se iniciara el Estudio, recolección de datos desde el 01 de febrero del 2001 a Agosto 30 del 2001, análisis de datos del 11 al 14 de septiembre del 2001. Se reportan datos el 18 de Septiembre.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX  
PEDIATRIA

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

EFFECTOS DE LA CISAPRIDA SOBRE EL QTC EN NIÑOS DE 1 DIA A 4 AÑOS DE EDAD CON REFLUJO  
GASTROESOFAGICO EN EL H.C.S.A.E.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: \_\_\_\_\_ ficha: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_  
Dirección y teléfono: \_\_\_\_\_ Fecha de elaboración: \_\_\_\_\_

DATOS DE IMPORTANCIA ANTAGONICOS DEL ESTUDIO.

1. Toma Medicamentos en forma crónica (Furosemide, DFH, Esteroides).....(si) (no)
2. Actualmente esta tomando algún manejo con alguno de estos medicamentos (eritromicina, Clariyromicina, Fluconazol, Ketoconazol, benzodiazepinas, anticoagulantes).....(si) (no)
3. Presenta alguna de las siguientes enfermedades (Hepáticas, Renales, Cardíacas, de la Coagulación, Del SNC (convulsiones y extrapiramidales).....(si) (no)
4. Fecha de Consulta, primera vez o subsecuente. \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_
5. Manejo con Cisaprida, primera vez o subsecuente. \_\_\_\_\_ (1a) (subsec.)
6. Fecha de realización del EKG premedicación. \_\_\_\_\_ Fecha:.....
7. Cita de la Próxima realización del EKG (0 y 2o día) Fecha:.....
8. QTC Medida

FIRMA DE CONCENTIMIENTO  
DEL PADRE O TUTOR

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO  
QUE REALIZA LA HISTORIA.

Comentario:

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
SERVICIO DE PEDIATRIA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre de Niño:

Ficha:

Edad:

Dirección:

Teléfono:

Ficha:

Dx:

Dosis de Cisaprida:

Padre de familia; por medio del presente, comunico a Usted que la literatura mundial reporta efectos adversos de la Cisaprida (Prepulsid) dentro de los más importantes se encuentran alteraciones en el ritmo que no producen síntomas sin embargo hay reportes en nuestro País, los cuales no apoyan esta información y debido a que es un medicamento que se utiliza de primera elección en México para reflujo Gastroesofágico y otras enfermedades Gastrointestinales solicitamos su apoyo y consentimiento para que a su Hijo(a) se le realicen electrocardiogramas seriados antes de iniciar el manejo y a los 2 días, en caso de encontrarse alteración, se le notificará en forma inmediata, así mismo le solicitaremos notifique a nuestro servicio si el paciente durante este tiempo se le administra otro medicamento (antibióticos, anticonvulsivos o micóticos), de antemano agradezco su cooperación.

NOMBRE DEL PADRE O TUTOR

## RESULTADOS

Se estudiaron 50 pacientes, de los cuales 25 fueron tratados con cisaprida por tener Reflujo Gastroesofágico sin ninguna otra enfermedad, a los cuales se les tomó EKG antes de tomar el medicamento y 48 hrs después, encontrando incremento del intervalo QTC en 3 pacientes (12%), sin presentar fenómenos arritmicos electrocardiograficos, ni clínicos. El incremento del intervalo del QTC en los pacientes fue de 446 milisegundos a 481 milisegundos en el primero, 377 milisegundos a 477 milisegundos en el segundo y de 384 milisegundos a 473 milisegundos en el tercero. Todos tenían edad de 1 mes.

Del Grupo control, fueron 25 EKG de niños sanos encontrando solo 1 EKG (4%) con intervalo de QTC en 477 milisegundos sin ningún fenómeno agregado a nivel EKG ni clínico. Al realizar el análisis estadístico encontramos una  $X^2$  de 1.09 con una P menor de 0.2971 la cual no fue significativa por lo tanto no se encontró diferencia entre el grupo control sin cisaprida y el grupo problema con cisaprida

## DISCUSION

Nuestros resultados muestran que hay incremento del intervalo QTC del 12% de la población estudiada a la que se le administro cisaprida semejante a otros reportes de la literatura que van del 13 a 14.3 % (4,15). Sin embargo al realizar el análisis estadístico no se encuentran diferencias significativas entre el grupo control y los que ingirieron cisaprida (P menor de 0.2971) como lo reporta Ramírez Mayans y col. en nuestro medio (4,15,16,20).

Hay reportes de diversos factores que influyen sobre el incremento del QTC como la alimentación (toronja), edad (mas frecuente en extremos de la vida), en algunos estudios tanto nacionales como extranjeros, reportan grupos de edad muy amplios que van de 0 a 18 años (9,14,16). A diferencia de nuestro trabajo, el intervalo de edad fue mas corto de 0 a 4 años permitiendo mejor control de variantes.

La dosis del medicamento que se administró fue de 0.6mg/kg/día, igual a la utilizada en estudios internacionales, mencionando algunos de estos que hay mayor incidencia de prolongación del intervalo QTC en aquellos que recibieron mas de 0.8mg/kg/día, así mismo en aquellos que presentaban enfermedad cardiaca, que tomaban imidazoles, macrólidos o diuréticos, con incremento del intervalo QTC hasta del 85% (16,15).

A diferencia de otras publicaciones que mencionan presencia de arritmias y torsade de pointes así como la presencia de muerte súbita (21), en ninguno de nuestros pacientes se presentó este fenómeno.

La mayoría de los estudios tomaron como valor arbitrario del intervalo QTC de 450 milisegundos, en tanto en nuestro estudio se clasificó por grupo de edad lo cual es importante para un mejor seguimiento y normatividad de conducta del tratamiento de base (Reflujo Gastroesofágico).

Los valores normales de referencia de QTC de las series internacionales pudieron haber influido para que sus porcentajes de QTC prolongados fueran más altos. (4,15)

Nuestra incidencia de edad, en que se presentó prolongación del QTC fue al mes de edad, siendo similar a otros estudios reportados con mayor incidencia en los extremos de la vida (prematuros) (3,4).

Los reportes de efectos secundarios intestinales de la cisaprida en otros estudios son del 2% (15), en un periodo de 48 a 72 hrs después de ingerir el medicamento. Nuestros resultados no muestran efectos secundarios intestinales en paciente alguno.

## CONCLUSIONES

En nuestro trabajo no hubo diferencia significativa entre el grupo que tomó cisaprida y el grupo control de sanos.

La incidencia del incremento del QTC sin manifestaciones clínicas de los pacientes que tomaron cisaprida fue del 12%, contra el grupo control de 4% (P menor de 0.29).

En este trabajo consideramos la importancia de apegarse a la dosis recomendada de 0.2mg/kg/do, 3 dosis al día, para disminuir el riesgo a la prolongación del intervalo QTC.

Es muy importante la realización de un buen interrogatorio y exploración sobre posibles factores que se sumen a la cisaprida para presentar efectos adversos sobre el EKG.

Es recomendable tomar EKG a todo paciente que inicie manejo con cisaprida por primera vez, cuando tenga factores de riesgo como son: prematuridad, alteraciones cardíacas, medicamentos ya mencionados, manejo con cisaprida por largo tiempo en neonatos y lactantes menores o en la presencia de manifestaciones clínicas de arritmia.

Recomendamos suspender la cisaprida cuando se encuentre prolongación del QTC aun sin manifestaciones agregadas en el electrocardiograma (arritmia, bloqueo), con toma de electrocardiograma a las 24 a 48 hrs después para verificar la remisión de los fenómenos Electrocardiográficos.

Sugerimos realizar EKG a los 15, 30, y 60 días en estudios posteriores como parte del seguimiento y vigilancia.

## ESQUEMA DE INVESTIGACION

Niños (a) de 0 a 4 años que inician cisaprida por primera vez por ERGE

### Pasos a seguir: Interrogatorio:

1. Antecedentes sobre niños con muerte súbita, ser paciente neonato o prematuro.
2. Antecedente de QTC largo en la familia
3. Antecedente o portador de enfermedades cardíacas (arritmias, bloqueos, malformaciones congénitas) o portador de QTC prolongado.
4. Utilización de medicamentos como furosemide, DFH, Imidazoles (fluconazol, ketoconazol), macrólidos (claritromicina, eritromicina), anticoagulantes, benzodiazepinas.
5. Portador de enfermedad sistémica, principalmente; hepáticas, renales y del SNC.

### Exploración física

1. Pacientes que presenten arritmias o cardiopatía congénita (CIA, CIV, PCA)
2. Portador de patología sistémica.

### TOMA DE DECISIONES :

1. Positivos los puntos 3,4,5 del interrogatorio o los puntos positivos de la exploración física.

a) la indicación es no dar el medicamento.

b) De ser muy necesaria la utilización de la cisaprida revalorar con toma de EKG, y ajustarlo a los valores de acuerdo a edad.

c) De encontrarse QTC dentro de parámetros normales podrá administrarse con la consigna de vigilancia estrecha con EKG a los 2 días a la semana, 20 días y al mes, siendo en forma periódica debido a la fácil acumulación del medicamento por defecto de la enzima P450 subtipo 3A4 que puede estar dada por inmadurez hepática, bloqueo o sobredosis de medicamento. De encontrarse alteración del QTC en los controles o arritmias la indicación es suspender la cisaprida.

2. Positivo puntos 1 y 2 del interrogatorio se sugiere tomar EKG antes de tomar el medicamento y 48 hrs posterior al mismo.

a) De salir alterado el QTC (prolongado) sin síntomas de arritmia en EKG ni clínico se sugiere suspender la cisaprida y tomar nuevo EKG a las 24 a 48 hrs para corroborar la remisión de los efectos adversos. Se ha relacionado la prolongación de QTC por arriba de 460 milisegundos con muerte súbita sobre todo en lactantes menores.

b) De Presentar EKG normal antes y 48 hrs después de iniciado el manejo podrá administrarse la cisaprida sin problema y se sugiere nueva toma de EKG si el manejo se prolonga por más de un mes sobre todo si el paciente es neonato.

### TABLA DE VALOR NORMAL DE QTC

Niños de 1 mes de edad	QTC hasta 453 milisegundos
Niños de 2 meses de edad	QTC hasta 468 milisegundos
Niños de 3 meses de edad	QTC hasta 470 milisegundos
Niños de 4 meses de edad	QTC hasta 468 milisegundos
Mayores de esta edad	no debe pasar de 440 milisegundos (2)

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX  
PEDIATRIA**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

**BIBLIOGRAFIA**

- 1.- K. Mellis , G. Janssens, et al. Long term use of cisapride (Prepulsid) in premature neonatos. *Acta Gastroenterologia Belgica* 1990; 53: 372-375.
- 2.- JLM . FDA Janssen bolster cardiac risk warnings for cisapride *Am J Health-Syst Pharm-* 200;57:414.
- 3.- Antón y Lander . The risks and benefits of cisapride in premature, neonates infants, and childrens. *Arch Dis Child* 1998;79:469-471.
- 4.- Bernardini, D. S. Semama, et al. Effects of cisapride on Qtc interval in neonates . *Archives of Disease in Childhood* 1997;77:F241-F243.
- 5.- Sergio Braqn, MD; William A. et al. Long QT syndrome during high-dose cisapride. *Arch Intern Med* 1995; 155:765-768.
- 6.- Christopher P, Janet . Et al. QT dispersion : and indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990 ;63:342-4
- 7.- Sten Olsson, I Ralsh Edwards. Tachycardia during cisapride treatment. *BMJ* 1992; 305:748-49
- 8.- Aernout D. van Haarst, PhD et al. The influence of cisapride and clarithromycin on QT intervals in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:542-6.
- 9.- Kari T. Kivistö, Jari. J. Et al. Repeated consumption of grapefruit juice considerably-increases plasma concentrations of cisapride. *Clin Phramacol Ther* 1999: 66: 448-53.
- 10.- Arthur Garson, Macdonald Dick. Et al. The Long QT syndromre and children. *Circulation* 1993; 87: 1866-1872
- 11.- Benoit Drolet Majet et al. Block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current by the prokinetic agent cisapride underlies drug-related lengthening of the QT interval. *Circulation* 1998 ; 97:204-210
- 12.- Apichaid Kpong, et al. Effects of cisapride on QT interval in children. *J Pediatric* 1998;33:51- 56
13. Alexander , Shiant. *El corazón . 9 th New York, Mc Gray Hill.*; 1998: 50.
- 14.- Issam M. Halabi. Cisapride in management of chronic pediatric constipation. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:199-2

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX  
PEDIATRIA  
PROTOCOLO DE INVESTIGACION**

**BIBLIOGRAFIA**

- 15.- Robert J. Shulman, J. Timothy et al. Tehe use of cisapride in children. *J. Pediatr Gastro enterol Nutr* 1999; 28:529-533
- 16.- Samuel Nurko . Cisapride for the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J. Pediatr Gastro enterol Nutr* 1999; 29:79
- 17.- S. Mangi, H. Lyons. Cisapride asociated EKG changes in childrens. *J. Pediatr Gastro enterol Nutr* 1999; 29: 501
- 18.- Yvan Vandenplas, Dominique C .Belli, et al. The role of cisapride in the treatment of pediatric gastroesophageal reflux. *J. Pediatr Gastro enterol Nutr* 1999; 28:518-528
- 19.- Teh Harriet Lane Handbook .Manual de Pediatria Hospitalaria. 14 th Edition. 1998 : 130-131
- 20.-Jaime Ramirez, Luis Martin Garrido, et al. Cisapride and Qtc interval in children. *Pediatrics* 2000;106:1028-1030
- 21.- Sharon Laneau Hill, Juli-Anne K. Et al Proarrhythmia Associated with Cisapride in children. *Pediatrics* 1998; 101:1053-1056
- 22.- Mark B. Lewin, Randall M. et al. Cisapride-induced long QT interval. *The J. Pediatrics* 1996;128:279-81
- 23.- Diane K. Bacsanky, et al. Cisapride an fatal arrhythmia. *The New England J. Of Medicine* 1996;25:290-291
- 24.- Paul C Gillete, Arthur Garson *Pediatric arrythmias electrophysiology and pacing*. Pag 443. W.B. Saunders Company, 1990.