

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

"VALORACION DE EFECTOS CARDIOTOXICOS
DE CISAPRIDA EN PACIENTES PEDIATRICOS"

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA
EL DR. CAIN RODRIGUEZ VALENCIA**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRIA MEDICA

ASESOR DE TESIS:
DR. JAIME A. OLVERA DURAN
DR. J. MANUEL PADILLA LOPEZ



ISSSTE

MEXICO, D. F.

OCTUBRE DEL 2005

m340972



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 FACULTAD DE MEDICINA
 U.N.A.M.

I. S. S. S. T. E.
 HOSPITAL REGIONAL
 LIC. ADOLFO LOP Z MATEOS
 ★ NOV. 17 2003 ★
 COORDINACION DE CAPACITACION
 DESARROLLO E INVESTIGACION

[Handwritten signature]
 DR. JULIO CÉSAR DÍAZ BECERRA
 COORDINADOR DE CAPACITACIÓN,
 DESARROLLO E INVESTIGACIÓN

[Handwritten signature: Rodríguez]

M. EN C. HILDA RODRIGUEZ ORTIZ
 JEFE DE INVESTIGACIÓN

[Handwritten signature]

DR LUIS S. ALCAZAR ALVAREZ
 JEFE DE ENSEÑANZA

I. S. S. S. T. E.
 HOSPITAL REGIONAL
 LIC. ADOLFO LOP Z MATEOS
 NOV. 10 2003
 JEFATURA DE
 INVESTIGACION

ENTRADA
 05 DIC. 2003
 Subdirección de
 Enseñanza e
 Investigación



DR. BALTAZAR BARRAGAN HERNANDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA MEDICA



DR JAIME A. OLVERA DURAN
ASESOR DE TESIS



DR J. MANUEL PADILLA LOPEZ
ASESOR DE TESIS



DR SERGIO B. BARRAGAN PADILLA
VOCAL DE INVESTIGACION POR PEDIATRIA MEDICA

AGRADECIMIENTOS

Al realizar el presente trabajo de investigación es mi deseo agradecer en primer lugar a Dios, porque Él es quien infunde en mí, aliento de vida y me hace seguir viviendo, me ayuda en todas las obras de mis manos y me da éxito en todos mis anhelos, sin su voluntad, simplemente no podría seguir existiendo.

Es mi deseo agradecer a todos los niños del ISSSTE, especialmente a aquellos del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ya que gracias a ellos y a sus familiares, que me permitieron estudiar sus padecimientos, yo pude ser entrenado en la Especialidad de Pediatría Médica.

Al mismo tiempo quiero agradecer a mi profesor titular del curso de Pediatría Médica, Dr. Baltazar Barragán Hernández, así como a todos los Médicos Adscritos en los distintos servicios por los que tuve la oportunidad de realizar rotaciones, ya que todos ellos en conjunto formaron un profesorado que contribuyó de forma trascendental en mi discipulado o formación como Médico Pediatra.

Mi agradecimiento no podría faltar, para mi esposa, Maria Margarita Llamas Herrera, para mi hijo Cain Enoc Rodríguez Llamas y para mi hija Debora Damaris Rodríguez Llamas, ya que sin su valiosa ayuda, comprensión y amor, no podría haber terminado esta especialidad.

Agradezco al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de Los Trabajadores del Estado, por la oportunidad que me dio de poder realizar esta especialidad, dentro de sus unidades médicas.

Agradezco a mis asesores, por el tiempo que me dedicaron y por sus Consejos para poder realizar este protocolo.

Agradecimiento especial merece Cony, la secretaria del Dr. Barragán, por su ayuda, orientación y consejos tan valiosos.

INDICE

- RESUMEN
- ABSTRACT
- INTRODUCCION
- MATERIAL Y METODOS
- RESULTADOS
- CONCLUSIONES
- BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

OBJETIVO: Valorar si realmente cisaprida es un medicamento cardiotoxico. Valorar bajo que condiciones cisaprida puede ser un medicamento seguro para pacientes pediátricos.

METODOLOGIA: El presente trabajo se realizó en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, del ISSSTE, en México D.F., durante el periodo de marzo a septiembre del 2003. Se logró incluir a 28 pacientes, quienes iniciaron tratamiento con cisaprida, 27 de ellos con diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico, uno de ellos con disincia antropilórica más enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los 28 pacientes se lograron captar "vírgenes" al tratamiento con cisaprida, se les realizó un ECG y determinación de sodio, potasio y calcio antes de iniciarle el tratamiento con cisaprida, se les realizó una historia clínica orientada al padecimiento por el cual se incluyeron en este protocolo, se consignó su peso al inicio del tratamiento. Posteriormente se citaron al primer mes de tratamiento con cisaprida y al tercer mes de tratamiento con cisaprida, se les realizó un ECG, determinación de sodio, potasio y calcio en cada una de éstas dos citas posteriores, se consignó su evolución así como el peso.

RESULTADOS: Sólo 5 pacientes de éstos 28 incluidos, cumplieron con todo el protocolo, sólo 8 pacientes acudieron a su control al primer mes de tratamiento con cisaprida. No se encontraron efectos secundarios a nivel del ritmo y conducción cardiacos, descritos en la literatura mundial. Se demuestra que cisaprida es un medicamento seguro, descrito también en la literatura mundial, bajo ciertas circunstancias como, evitar su uso concomitante con fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT, o con fármacos que son inhibidores del citocromo p-450 3A4, evitarlo en pacientes que tengan alguna cardiopatía de base, evitarlo en pacientes con trastornos del sodio, potasio y calcio, evitarlo en pacientes prematuros. Se excluyeron a 15 pacientes los cuatro primeros meses del protocolo debido a que no volvieron a su segunda cita al primer mes de tratamiento con cisaprida, posteriormente se excluyeron a 8 pacientes más los últimos 3 meses del protocolo, debido a que acudieron sólo a una cita al primer mes de tratamiento, pero no acudieron a su segunda cita al tercer mes de tratamiento con cisaprida. Nuestros resultados son similares a lo descrito en la literatura mundial.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To value if really cisapride is cardiotoxic drug. To value under that conditions cisapride can be a safety drug for pediatrics patients.

METHODS: The present job was carried out in the Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, of the ISSSTE, in Mexico D.F., from March to September of the 2003. It was achieved to include to 28 patient, who they initiated processing with cisapride, 27 of them with diagnosis of illness by reflux gastroesofagic, one of them with dyskinesia piloric antrum more illness by reflux gastroesofágico. The 28 patient they were achieved to grasp "virgin" to the processing with cisaprida, was carried out them an ECG and determination of sodium, potassium and calcium before initiating him the processing with cisaprida, was carried out them a clinical history oriented to the disease by which they were included in this protocol, their weight was consigned upon initiating of the processing. Subsequently they were cited to the first month of processing with cisaprida and to the third month of processing with cisaprida, was carried out them an ECG, determination of sodium, potassium and calcium in each one of these two subsequent appointments, its evolution was consigned as well as the weight.

RESULTS: Only 5 patients of these 28 included, they complied with all the protocol, only 8 patient they return to their control to the first month of processing with cisaprida. Secondary effects to level of the rhythm were not found and conduction cardiac, described in the world literature. It is shown that cisaprida is a safety drug, described also in the world literature, under certain circumstances as, to avoid their use concomitante with drugs that is known they prolong the interval QT, or with drugs that they are inhibitor of the citocromoP-450 3A4, to avoid it in patient that they have some cardiopatía of base, to avoid it in patient with disorder of the sodium, potassium and calcium, to avoid it in patient premature baby. They were excluded to 15 patient the four first months of the protocol due to that did not return to its second quotes to the first month of processing with cisaprida, subsequently they were excluded to 8 patient more the last 3 months of the protocolo, due to that they responded only to an appointment to the first month of processing, but not they return to its second quotes to the third month of processing with. Our results similar to it describe in the world literature.

INTRODUCCION

En la literatura mundial, se describen efectos cardiacos adversos de cisaprida desde 1998 aproximadamente, cuando surgió una de los primeros artículos que hablan al respecto, con el título: "Effects of cisapride on QT Interval in children", de Apicchai Khongphatthanayothin MD, publicado en Journal of Pediatrics, volumen 133, numero 1, julio 1998. Posteriormente como una marea surgieron otros trabajos que reportaron efectos adversos cardiacos asociados al uso de cisaprida en niños; se ha incluido en congresos, cursos y en revisiones de cardiólogos como una de las drogas proarrítmicas. En fin su uso en niños se limitó demasiado por los reportes al respecto.

El objetivo de realizar el presente protocolo de investigación con el título: "Valoración de efectos cardiotóxicos de cisaprida en pacientes pediátricos", surgió de la alta frecuencia con que se prescribe éste medicamento por Pediatras, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, en general en todos los hospitales del ISSSTE, y de la Republica Mexicana, y debido a que no se cuenta en el instituto, ni en México, con un estudio que de una forma clara, concisa y precisa nos determine si realmente cisaprida es un medicamento cardiotóxico, o que nos indique, bajo que circunstancias cisaprida es un medicamento seguro en niños, o en que situaciones clínicas se debe evitar uso de cisaprida para disminuir riesgo de arritmias.

Para iniciar cabe mencionar, que realizamos una revisión amplia de la literatura mundial, con los siguientes objetivos: cisaprida y arritmias en niños, efectos cardiacos adversos de cisaprida en niños, relación de cisaprida con intervalo QTc en niños, y otros parecidos, obtuvimos aproximadamente 5000 artículos o referencias, las cuales versan alrededor de los mismos resultados o conclusiones en un 99% de los casos. Las conclusiones de ésta revisión son las siguientes:

- Se observó prolongación del intervalo QTc en 30% de los niños que recibieron tratamiento prolongado con cisaprida. El día identificado como de mayor riesgo, para observar el inicio de la prolongación del intervalo QTc, fue el 3° a partir del inicio de tratamiento con cisaprida, posteriormente se observó mejoría del intervalo QTc prolongado hasta su normalización alrededor del día 14 desde el inicio de tratamiento con cisaprida. Se recomienda hospitalizar a todos los niños que vayan a iniciar tratamiento con cisaprida, para realizarles una monitorización adecuada y disminuir la morbilidad cardiaca por uso de cisaprida.

- En relación con cisaprida, se reportaron arritmias cardiacas fatales como causa de muerte súbita. Por lo que desde julio del 2000, cisaprida fue restringido, se tuvo acceso a cisaprida pero limitado a programas supervisados por Gastroenterólogos Pediatras, en Estados Unidos de Norteamérica y en Europa. Pacientes que ameritaron tratamiento con cisaprida se tuvieron que hospitalizar, para realizarles programa de registro y prueba de seguridad antes de egresarlos.
- Serios trastornos del ritmo fueron asociados al uso de cisaprida, sin embargo, se encontró como regla tratamiento concomitante con otras drogas que inhiben el citocromo P-450 3A4, o que prolongan el intervalo QTc.
- Con raras excepciones, la dosis total diaria de cisaprida no debería de exceder a 0.8 mg/kg, divididos en 3 a 4 tomas iguales. Sin embargo ésta dosis se ve incrementada frecuentemente cuando se conoce al medicamento por su nombre de pila o popular, y falta conocimiento de su farmacología, posología, etc.
- En algunos pacientes que presentaron prolongación del intervalo QTc , fue necesario realizar disminución de las dosis del medicamento o prescindir de su uso, hasta tener un control de ECG con intervalo QTc normal, en otros pacientes no se pudo prescindir de cisaprida, sólo disminuir su dosis debido a su eficacia y el no contar con otras opciones de tratamiento. Desafortunadamente, los rangos normales del intervalo QT son muy variables en niños, generalmente se toma como QTc prolongado en neonatos > 450 milisegundos y en lactantes y niños > 440 milisegundos.
- Una prolongación del intervalo QTc puede ser normal en pacientes fuera de tratamiento con cisaprida.
- Otras revisiones concluyeron que cisaprida se asoció a incremento moderado en el intervalo QTc. La incidencia de QTc > a 440 milisegundos es baja en relación con uso de cisaprida. La mayoría de los niños con QTc prolongado tuvieron otros factores agregados al uso de cisaprida.
- Cisaprida se observó como causa de prolongación en repolarización ventricular en niños. Fue notable la aparición de un incremento heterogéneo de la repolarización sobre una despolarización tardía, en una muestra pequeña estudiada.
- Efectos de éste proarrítmico (cisaprida) se exacerbaron por medicamentos que inhiben el citocromo P-450 3A4.
- Los niños que van a recibir tratamiento prolongado con cisaprida deberían de ser monitorizados con ECG, particularmente si se va a usar concomitantemente otras drogas que prolonguen el intervalo QTc.
- Los niños con riesgo de efectos cardiacos adversos por cisaprida, fueron niños con problemas idiopáticos cardiacos,

^ síndrome de QT largo congénito, disfunción del nodo sinusal y bloqueo A-V de segundo o tercer grado, y en forma particular, los que recibieron tratamiento concomitante con agentes proarrítmicos clase III como: antihistamínicos H1 (terfenadina), antimicóticos (ketoconazol, itraconazol, miconazol, fluconazol) y macrólidos (eritromicina, claritromicina, troleandomicina), nefazodona, indinavir y ritonavir, todos ellos medicamentos que inhiben el citocromo P-450 3A4.

- Para disminuir riesgo de arritmias por cisaprida, se recomienda no administrarlo en forma concomitante con medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QTc, como quinidina, procaína, sotalol, antidepresivos tricíclicos, maprotilina, fenotiacinas, astemizol y esparfloxacina.

En las líneas previas nos podemos dar cuenta que hay reportes que señalan a cisaprida como un proarrítmico de entrada, sin embargo otras series señalan que cisaprida no es el único culpable, sino que se deben de asociar varios factores de riesgo a la ingesta de cisaprida, para presentarse las arritmias señaladas, la mayoría de los reportes hablan de prolongación del intervalo QTc, sin embargo algunos autores han señalado hasta torsades de pointes asociado con uso de cisaprida, también se ha relacionado con cisaprida prolongación de la repolarización ventricular sobre una despolarización tardía.

Se recomienda precaución si se usa en neonatos prematuros debido a la inmadurez del metabolismo de los fármacos.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en el servicio de Urgencias Pediatría y en las áreas de hospitalización de Pediatría, excepto neonatología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, durante el periodo comprendido de marzo a septiembre del 2003.

La población en estudio fueron todos los pacientes en edad pediátrica menores de 17 años y a partir de 1 día de vida, neonatos de término y con peso mayor a 2.5 kgs, de ambos sexos, quienes fueran a iniciar tratamiento con cisaprida, pero sin contraindicaciones para tratamiento con cisaprida. la población que se excluyó fueron aquellos pacientes con peso menor a 2.5 kgs, neonatos prematuros, pacientes con desequilibrio hidroelectrolítico del sodio, potasio y calcio, pacientes con síndrome de QT largo congénito, bloqueos A-V de cualquier grado, disfunción del nodo sinusal. También se excluyeron pacientes que no regresaron a sus citas.

Se incluyeron 28 pacientes en total, en los meses de marzo a junio del 2003, a quienes se seleccionaron porque tenían indicación para iniciar cisaprida y nunca antes habían recibido cisaprida, se consideran pacientes vírgenes a cisaprida, se les realizó una historia clínica (cedula de recolección de datos), orientada al diagnóstico o indicación para inicio de cisaprida, el peso al inicio de cisaprida, se les realizó un electrocardiograma (ECG) y determinación de sodio, potasio y calcio antes de iniciar cisaprida, posteriormente un control de peso, evolución, ECG, sodio, potasio y calcio al primer mes de tratamiento y al tercer mes de tratamiento con cisaprida.

Se realizaron tres documentos para llevar a cabo el protocolo:

1. Carta de consentimiento informado, en la cual se le explica a los padres o tutor, la naturaleza del padecimiento, el tratamiento que se le proporcionará, los estudios que ameritará el paciente, los efectos secundarios de cisaprida y firmaban la autorización.

2. Cedula de recolección de datos ya comentada.

3. Carta de promoción del protocolo, ésta hoja de promoción fue colocada en todas las áreas de consulta externa de Pediatría, Hospitalización de Pediatría (neumología, gastroenterología, neonatología, Cirugía, etc), y en Urgencias Pediatría, y se pidió la colaboración de todos los Médicos Adscritos y Residentes de los distintos servicios.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

- NOMBRE:
- SEXO:
- EDAD:
- N° DE EXPEDIENTE:
- DIAGNOSTICO:
- ESTUDIOS REALIZADOS PARA EL DIAGNOSTICO DE ERGE:
 - GAMAGRAFIA POSITIVA A ERGE: SI NO GRADO
 - SERIE ESOFAGOGASTRODUODENAL POSITIVA A ERGE: SI NO
- GRADO
 - ENDOSCOPIA POSITIVA A ERGE: SI NO GRADO: BIOPSIAS: SI NO
- RESULTADO:
 - PHMETRIA POSITIVA A ERGE: SI NO GRADO:
 - ULTRASONIDO POSITIVO A ERGE: SI NO GRADO:
- ESTUDIOS REALIZADOS PARA EL DIAGNOSTICO DE CONSTIPACION CRONICA:
 - RX SIMPLE DE ABDOMEN: SI NO RESULTADOS
 - COLON POR ENEMA: SI NO RESULTADOS
 - MANOMETRIA RECTAL: SI NO RESULTADOS
- TRATAMIENTOS PREVIOS:
 - DIETA: SI NO RESULTADOS:
 - ESPESAMIENTO DE LA FORMULA: SI NO RESULTADOS:
 - POSICION: SI NO RESULTADOS:
 - MEDICAMENTOS: DOSIS:
- RESULTADOS:
 - PESO AL INICIO DE CISAPRIDA: AL PRIMER MES: AL TERCER MES:
- APP:
 - DESNUTRICION: SI NO TIPO DE : TRATAMIENTOS:
 - CARDIOPATIAS: SI NO TIPO DE: TRATAMIENTOS:
 - NEFROPATIA: SI NO TIPO DE: TRATAMIENTOS:
 - UROPATIA: SI NO TIPO DE: TRATAMIENTOS:
 - OTRAS PATOLOGIAS: TIPO DE: TRATAMIENTOS:
- OTROS MEDICAMENTOS QUE ESTE USANDO:
- ELECTROLITOS SERICOS AL INICIO DE CISAPRIDA:
 - INTERPRETACION DEL ECG:
- ELECTROLITOS SERICOS AL 1er MES DE CISAPRIDA:
 - INTERPRETACION DEL ECG:
- ELECTROLITOS SERICOS AL 3er MES DE CISAPRIDA:
 - INTERPRETACION DEL ECG:
- DOMICILIO:
- N° DE TELEFONO:
- MEDICO:

CARTA PROMOCION DE PROTOCOLO

SE VA A REALIZAR UN PROTOCOLO DE INVESTIGACION ACERCA DE: VALORACION SOBRE LOS EFECTOS CARDIOTOXICOS DE CISAPRIDA EN PACIENTES PEDIATRICOS. PARA LO CUAL SE LES PIDE SU VALIOSA COLABORACION.

FAVOR DE ENVIAR A TODOS LOS PACIENTES A QUIENES SE LES VAYA A INICIAR TRATAMIENTO CON CISAPRIDA POR ERGE O TRASTORNOS EN LA MECANICA DE LA DEGLUCION O CONSTIPACION CRONICA, CITA EN EL CONSULTORIO 3 DE URGENCIAS PEDIATRIA, PARA REALIZARLES ELECTROLITOS SERICOS Y UN ECG, ASI COMO UNA PEQUEÑA HISTORIA CLINICA HACIENDO ENFASIS EN FACTORES DE RIESGO PARA CARDIOTOXICIDAD POR CISAPRIDA. LA CITA ES TODOS LOS DIAS SABADOS A LAS 09:00 HRS. A PARTIR DEL SABADO 08 DE MARZO DEL 2003. CON EL DR CAIN RODRIGUEZ VALENCIA RIIIPM.

POSTERIOR A REALIZAR DETERMINACION DE ELECTROLITOS SERICOS Y UN ECG, SI NO HAY NINGUNA CONTRAINDICACION, SE LES INICIARA CISAPRIDA A DOSIS TERAPEUTICAS YA ESTABLECIDAS: 0.25 mg/kgdo c/ 8 hrs lactantes y niños, 0.1-0.2 mg/kgdo c /8 en neonatos.

LOS CRITERIOS DE INCLUSION SON:

- TODO PACIENTE EN EDAD PEDIATRICA QUE TENGA INDICACION PARA INICIAR TRATAMIENTO CON CISAPRIDA.
- DE AMBOS SEXOS, DESDE 1 DIA DE VIDA CON PESO MAYOR A 2.5 KGS Y QUE SEA RN DE TERMINO, HASTA 17 AÑOS DE EDAD. SIN CONTRAINDICACIONES PARA USO DE CISAPRIDA.

LOS CRITERIOS DE EXCLUSION SON:

- PESO MENOR A 2.5 KGS O PREMATUREZ.
- CARDIOPATIAS: BLOQUEOS AV, SDX DE QT LARGO, DISFUNCION DEL NODO SINUSAL, OTRAS ARRITMIAS, .
- DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO.
- CUANDO EL PACIENTE NO REGRESE A LAS SIGUIENTES CITAS.

SE LE PROPORCIONARA TODO EL MEDICAMENTO QUE VAYA A NECESITAR EL PACIENTE DURANTE UN MINIMO DE TRES MESES EN SUSPENSIÓN DE CISAPRIDA 1 MG/ 1 ML, Y GOTAS DE RANITIDINA 40 MG/1 ML (20 GOTAS), GRATUITO.

ATTE: DR JAIME A. OLVERA D./ DR J. MANUEL PADILLA L./ DR CAIN.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PROTOCOLO DE INVESTIGACION
VALORACION DE EFECTOS CARDIOTOXICOS DE CISAPRIDA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS

Por medio de la presente autorizo a los Médicos del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos para que incluyan a mi paciente:

_____.
En el protocolo de investigación referido.

Acepto que me han explicado la naturaleza del padecimiento de mi paciente, el tratamiento que le van a proporcionar y que me han explicado los efectos secundarios adversos generales de cisaprida, sus dosis e indicaciones, así como los posibles síntomas que presentaría por cardiotoxicidad para que suspenda el medicamento cisaprida y para acudir a urgencias pediatría a realizar un electrocardiograma de control.

Acepto que se le realicen determinaciones de electrolitos séricos, Sodio, potasio y calcio y un electrocardiograma, antes de iniciarle tratamiento con cisaprida, así como estos mismos estudios de control al primer mes y a los tres meses de tratamiento con cisaprida, para lo cual me comprometo a traer a mi paciente a estos controles en la fecha que me citen y a seguir las indicaciones de tratamiento.

ATENTAMENTE

NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN AUTORIZA

PADRE DEL PACIENTE: _____
MADRE DEL PACIENTE: _____
TUTOR DEL PACIENTE: _____
MEDICO: _____

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Cada paciente captado, se envió con el que suscribe, se le realizaron los estudios ya referidos, pero cabe mencionar que antes de realizarle los estudios referidos, el paciente recibió una exploración minuciosa, con especial atención al área precordial, frecuencia cardiaca, ritmo, fenómenos estetoacústicos agregados, crecimiento y desarrollo, y también a nivel digestivo y respiratorio por el diagnóstico de envío. Algunos pacientes llegaron de consulta externa, otros fueron captados en urgencias pediatría y otros fueron captados del servicio de Neumología y Gastroenterología Pediátricas.

En tres pacientes se encontró alteración en electrolitos, a quienes no se les inició cisaprida de inmediato, sino que se corroboró el resultado o se realizó corrección del electrolito alterado antes de iniciarle cisaprida.

Al final de toda esta valoración, se le prescribió el medicamento a las dosis ya referidas. Cabe mencionar aquí, que se le proporcionó el medicamento a cada paciente, en forma gratuita, se les solicitó que regresaran cada vez que necesitaran más medicamento, se les fue surtiendo de cisaprida y de ranitidina conforme lo fueron solicitando. Los medicamentos proporcionados fueron los siguientes: cisaprida suspensión 1 mg/1ml y ranitidina gotas 40 mg/1 ml (20 gotas)(a veces fue ranitidina suspensión 15 mg/1 ml).

RESULTADOS

De toda la población seleccionada, 28 pacientes en total, sólo 5 de ellos cumplieron con todo el protocolo, es decir, se les pudo realizar el control de peso, evolución, ECG, determinación de sodio, potasio y calcio, al primer mes y al tercer mes de tratamiento con cisaprida. De los 28 pacientes incluidos, se eliminaron a 15 durante los primeros cuatro meses del protocolo (marzo-junio), debido a que sólo acudieron el día que fueron captados y posteriormente regresaron los familiares solos, sin el paciente para que se les proporcionara más medicamento, pero el paciente no fue llevado a la cita del primer mes de tratamiento con cisaprida. Posteriormente se debió de eliminar a 8 pacientes más en los últimos tres meses del protocolo (julio-septiembre), debido a que no acudieron a su cita del tercer mes de tratamiento con cisaprida.

En el universo estudiado, 5 hasta el final del protocolo, y 8 hasta el primer control, no encontramos alteraciones electrocardiográficas referidas en la literatura mundial, como la prolongación del intervalo QTc, la prolongación en la repolarización sobre una despolarización tardía, no encontramos alteraciones del ritmo y la conducción cardiacos que no hubiesen sido descritas antes en otras revisiones. Por las precauciones que tomamos en cada paciente al iniciarles cisaprida y en su evolución, consideramos que cisaprida es un medicamento seguro en la población pediátrica si se conocen sus interacciones farmacológicas y se evitan, así mismo si se evita en pacientes con patología cardíaca de fondo ya señalada aquí mismo. En el universo que se estudio en éste protocolo sólo se incluyó a un neonato, el cual se consideró de término por peso y edad gestacional (fecha de última menstruación).

EDADES DE LOS PACIENTES

• MENORES DE 1 MES:	01
• DE 1 A 3 MESES:	05
• DE 4 A 6 MESES:	06
• DE 7 A 9 MESES:	06
• DE 10 A 12 MESES:	04
• DE 1 A 2 AÑOS:	03
• DE 2 A 3 AÑOS:	02
• DE 3 A 4 AÑOS:	01
• MAYORES DE 4 AÑOS:	00

METODOS DE DIAGNOSTICO UTILIZADOS

• SERIE ESOFLAGOGASTRODUODENAL POSITIVA	A
ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO (ERGE):	28
• GAMAGRAFIA POSITIVA ERGE:	06
• ENDOSCOPIA POSITIVA A ERGE:	00
BIOPSIA:	00
• PHMETRIA POSITIVA A ERGE:	00
• OTROS ESTUDIOS PARA DIAGNOSTICO:	00

DIAGNOSTICOS AL INICIO DE CISAPRIDA

• ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO (ERGE):	28
• DISCINESIA ANTROPILORICA:	01
• TRASTORNOS EN MECANICA DE LA DEGLUCION:	01
• OTROS DIAGNOSTICOS:	00

GRADO DE ERGE:

•I:	02
•II:	16
•III:	09
•IV:	01
•V:	00

CON TRATAMIENTOS PREVIOS

•OTROS MEDICAMENTOS PARA ERGE:	04
•ESPESAMIENTO DE FORMULA:	09
•POSICION EN SILLA:	09

RESPUESTA AL TRATAMIENTO (EVOLUCION) PRIMER MES

•BUENA:	11
•REGULAR:	02
•MALA:	00

RESPUESTA AL TRATAMIENTO (EVOLUCION) TERCER MES

•BUENA:	04
•REGULAR:	01
•MALA:	00

INCREMENTO DE PESO AL PRIMER MES

•ADECUADO PARA LA EDAD:	11
•DISMINUIDO PARA LA EDAD:	01
•AUMENTADO PARA LA EDAD	01

INCREMENTO DE PESO AL TERCER MES

•ADECUADO PARA SU EDAD:	04
•DISMINUIDO PARA SU EDAD:	00
•AUMENTADO PARA SU EDAD:	01

RESULTADOS DE LOS ELECTROCARDIOGRAMAS

1. ANTES DE INICIAR CISAPRIDA:	
•NORMALES:	28
•ANORMALES:	00
2. PRIMER MES:	
•NORMALES:	13
•ANORMALES:	00
3. TERCER MES:	
•NORMALES:	05
•ANORMALES:	00

ELECTROLITOS SERICOS ALTERADOS

1. ANTES DEL INICIO DE CISAPRIDA:	03
SODIO (2) POTASIO (1) CALCIO (0)	
2. AL PRIMER MES:	00
3. AL TERCER MES:	00

CONCLUSIONES

El presente trabajo, es un estudio prospectivo, longitudinal, abierto, en el cual el universo estudiado, es muy pequeño, no tiene carácter ni valor estadístico significativo.

Los resultados obtenidos son similares a los descritos en la literatura mundial. Se concluye que cisaprida es un medicamento seguro, pero se deben de reunir ciertos requisitos como en todo medicamento, uno de ellos es que esté plenamente indicado o justificado su uso, en segundo lugar, conocer el estado de salud del paciente; evitarlo en pacientes con alteraciones del sodio, potasio y calcio ya que esos pacientes pueden tener arritmias, evitar su uso en pacientes con síndrome de QT largo congénito, bloqueos AV o con otros padecimientos que afecten el ritmo y la conducción eléctrica del corazón, evitar su uso en forma concomitante con medicamentos proarrítmicos clase III, con aquellos que prolongan el intervalo QT y con aquellos que inhiben el citocromo P-450 3A4. En tercer lugar se debe conocer su farmacología, efectos secundarios y de manera importante conocer sus dosis ponderales y dosis máxima para evitar intoxicación dosis dependiente.

En cuanto a pacientes prematuros y/o con peso menor a 2.5 kgs, la experiencia acumulada a nivel mundial no es suficiente para determinar si se puede usar con seguridad, o si se debe evitar su uso.

En términos generales, podemos concluir que cisaprida es un medicamento seguro siempre y cuando se use en un paciente sano.

Este protocolo de investigación en segundo lugar nos sirve para darnos cuenta, de que no es conveniente en el momento actual, realizar estudios prospectivos, donde se tenga que realizar procedimientos traumáticos o dolorosos a los pacientes, ya que el hecho de tomar muestras de sangre por ejemplo, provoca una negación de los familiares de los pacientes o de los pacientes a seguir las indicaciones o regresar a sus citas de control, a eso atribuimos, el que se captaron 28 pacientes vírgenes a cisaprida, de los cuales sólo regresaron a la primera cita de control 13 pacientes y sólo terminaron el protocolo completo 5 pacientes. Cabe mencionar en éste momento que se les proporcionó en forma gratuita el medicamento cisaprida suspensión 1 mg/ 1 ml y ranitidina solución gotas 40 mg/ 1 ml/ 20 gotas ó ranitidina suspensión 15 mg/ 1 ml (si existe la sal en el cuadro básico, más no la presentación) , éste medicamento se les proporcionó durante los tres meses y aún más a los que llegaron al final del tratamiento.

A los familiares que no regresaron con su paciente a su primera cita se les llamó por teléfono, se les invitó a regresar por medicamento, se les ofreció llevar control de crecimiento y desarrollo de su paciente,

pero no tuvimos éxito, al parecer les molestó o impresionó o desanimó el hecho de que a sus pacientes se les tomó una muestra de sangre y que sus pacientes lloraban demasiado al realizarles el electrocardiograma.

Algunos de ellos se captaron en consulta externa o en Urgencias Pediatría y se les facilitó y acortó el tiempo para realizar su SEGD y/o gamagrama esofágico.

Desde el punto de vista quirúrgico, podemos concluir que no es una patología infrecuente, que mejoran mucho su sintomatología con cisaprida y el resto de tratamiento médico, que no es necesario adelantar un procedimiento quirúrgico para corregir enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), así mismo nos es de utilidad éste protocolo para comprobar que el estudio más asequible y confiable para diagnóstico de ERGE es hasta el momento la serie esofagogastroduodenal.

BIBLIOGRAFIA

1. Khongphattbanayothin A., Lane J. Thomas D., Yen L., Chang D., Bubolz B. Effects of cisapride on QT interval in children. *Journal of pediatrics*, 1998; 133:51-56.
2. Ramirez-Mayans J., Garrido-Garcia M., Huerta-Tecanhuev A., Gutierrez-Castrellon P., et al. Cisapride and QTc interval in children. *American Academy of Pediatrics*, 2000 november ; 106, number 5.
3. Augood C., Gilbert R., Logan S., MacLennan S. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane-Database-Syst-Rev.*, 2002; 3:CD002300.
4. Chhina S., Peverini R.L., Deming D.D., Hopper A.O., Hashmi A., Vyhmeister N.R.. QTc interval in infants receiving cisapride. *Journal Perinatology*, 2002 Mar; 22 (2): 144-8.
5. Walker A.M., Szneke P., Weatherby L.B., Dicker L.W., Lanza L.L., Loughlin J.E., Yee C.L., et al. The risk of serious cardiac arrhythmias among cisapride users in the United Kingdom and Canada. *American Journal Medicine*, 1999 Oct; 107 (4): 356-62.
6. Vandenplas Y., Belli D.C., Benatar A., Cadranel S., Cucchiara S., Dupont C., Gottrand F., Hassall E., et al. The role of cisapride in the treatment of pediatric gastroesophageal reflux. *The European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1999 may; 28 (5): 518-28.
7. Hill S.L., Evangelista J.K., Pizzi A.M., Mobassaleh M., Fulton D.R., Berul C.I. Proarrhythmia asociate with cisapride in children. *Pediatrics*, 1998 jun;101 86): 1053-6.
8. Tonini M., De Ponti F., Di Nucci A., Crema F. Review article: cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacology Therapeutic*, 1999 Dec; 13 (12): 1585-91.
9. Erickson C.C., Jones C.S. Pediatric sudden cardiac death: what the pediatrician needs to know. *Pediatric Ann*, 2000 Aug; 29 (8): 509-18.
10. Shulman R.J., Boyle T., Colletti R.B., et al. The use of cisapride in children. *Journal Pediatrics Gastroenterology and nutrición*, 1999; 28: 529-533.

ADD: hay más referencias revisadas que no incluimos en ésta lista.