

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, S.S.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE CISAPRIDA EN EL TRATAMIENTO EN
NIÑOS MENORES DE UN AÑO DE EDAD CON REFLUJO
GASTROESOFÁGICO PATOLÓGICO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA

Dra. Renata Ivonne Alcántara García

Para obtener el Diploma de especialista en:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

Tutores:

Dr. Jaime Alfonso Ramírez Mayans
Director Médico

Dra. Erika Montijo Barrios
Gastroenterologa Pediatra

Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes 3700-C
Colonia Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán. México, D.F.



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.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE CISAPRIDA EN EL TRATAMIENTO EN
NIÑOS MENORES DE UN AÑO DE EDAD CON REFLUJO
GASTROESOFÁGICO PATOLÓGICO**

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN.

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El reflujo gastroesofágico (RGE) es el paso involuntario del contenido gástrico hacia el esófago, la importancia del diagnóstico temprano y de un manejo oportuno radica en evitar complicaciones. El tratamiento es a base de inhibidores de la secreción de ácidos y proquinéticos, grupo al que pertenece la cisaprida cuyo uso ha sido motivo de controversia por los efectos colaterales cardiovasculares asociados al alargamiento del intervalo QTc, sin embargo su verdadera trascendencia clínica no se conoce con exactitud. El consenso de ESPGHAN y NASPGHAN recomienda el uso de cisaprida en niños menores de un año de edad con RGE con ciertas precauciones y lo proscribire en entidades de riesgo.

OBJETIVO. Conocer si la cisaprida empleada a dos diferentes dosis es segura y reduce la sintomatología y el índice de reflujo al cabo de 4 semanas de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se trata de un ensayo clínico, unicéntrico, prospectivo, longitudinal y comparativo en 62 niños menores de un año de edad con RGE primario demostrado por valoración de pH intraesofágico de 24 hrs. Se realizó valoración de pH intraesofágico de 24 hrs, electrocardiograma (EKG) y laboratorios basales y de control; se dividieron al azar en 2 grupos: Grupo **I**, Cisaprida a razón de 0.2mgKgdo y Grupo **II**, con 0.4 mgkgdo en tres dosis al día, administrada 20 min. antes de cada biberón.

RESULTADOS. Ambos grupos presentaron mejoría significativa en el índice de reflujo y sintomatología posterior al tratamiento, sin existir diferencia significativa entre ambos grupos. Ninguno de los niños presentó alargamiento del intervalo QT.

CONCLUSIONES. La cisaprida es un medicamento eficaz en los pacientes con reflujo gastroesofágico, ya que disminuye de manera significativa la sintomatología y el índice de reflujo, mostrando ser un fármaco seguro en niños menores de 1 año sin factores de riesgo.

ABSTRACT

The gastroesophageal reflux (GER) is defined as the involuntary pass of the gastric content through the esophagus; the importance of an early diagnosis and treatment lies in avoid complications. The treatment is based in the use of acid secretion inhibitors, prokinetics which cisapride is used widely. Their use has been cause of controversy because of the adverse cardiovascular events related to the enlargement of the QTc segment, however the real clinical transcendence has not been described yet. The consensus ESPGHAN and NASPGHAN recommend the use of cisapride in children younger of 1 year old with GER with certain precautions and is contraindicated in entities of risk.

The goal of the study is to assess if cisapride used in two different doses reduce the sintomatology, the reflux index after 4 weeks of treatment beside the assessment of the safety of the treatment.

Methods: This is a clinical assay, unicentric, prospective, longitudinal and comparative where we include 60 children younger of 1 year old with primary GER disease with an assessment of the intraesophagic pH in 24 hrs. We made an evaluation of the intraesophagic pH in 24 hrs, electrocardiogram (EKG) and laboratory at the beginning of the study and a control 4 weeks later. We divided the sample randomly in two groups: Group I Cisapride at 0.2 mgKgdo and Group II 0.4 mgKgdo three times at day, 20 minutes before feeding.

Results: Both groups showed significative improvement after the treatment in the reflux index without significative differences observed between the groups. None of the patients present enlargement of the QT interval.

Conclusions: The cisapride is an effective drug for the treatment of GER disease presenting a significative improvement in the sintomatology, the reflux index, showing a safe profile in children younger of 1 year old without risk factors.

INTRODUCCIÓN.

El reflujo gastroesofágico se define como el paso involuntario del contenido gástrico hacia el esófago¹, es causa común de consulta en pediatría y día con día se diagnostica con mayor frecuencia en nuestro país en niños menores de un año. La importancia del diagnóstico temprano y de un manejo oportuno radica en evitar complicaciones. Se clasifica en fisiológico y patológico, éste último se presenta en un 8-10% de la población pediátrica y existe el riesgo de condicionar complicaciones.

El estándar de referencia para el diagnóstico diferencial entre el reflujo gastroesofágico fisiológico y patológico es la medición del pH intraesofágico durante 24 hrs, que tiene una sensibilidad de 88% y una especificidad del 96%².

Dentro del manejo farmacológico, se encuentran los inhibidores de la secreción de ácidos con o sin el uso de proquinéticos, grupo al que pertenece la cisaprida, que en contraste con la mayoría de las drogas de uso en niños su farmacocinética, farmacodinamia y eficacia han sido bien estudiadas. Se describe como un fármaco del subgrupo de substitutos de benzamida sin efecto bloqueador dopaminérgico. Su mecanismo de acción es favorecer la liberación de acetilcolina a nivel del plexo mientérico, actuando como receptor agonista postganglionar de Serotonina 5-HT₄^{1, 3}. Es el único proquinético accesible en el mercado nacional, que ha mostrado que coordina la motilidad gástrica e intestinal⁴.

La controversia para su uso inició con reportes de efectos colaterales secundarios de arritmia y taquicardia ventricular helicoidal, siendo la Food and Drug Administration (FDA) quien la limitó a través de un protocolo de estudio de acceso restringido y controlado. ^{5,6} Se continua sugiriendo su uso en adultos con acidez nocturna ⁷ ya que mejora la sensación de pirosis retroesternal postprandial ⁸. En nuestro país, hasta la fecha continuamos usándola y no se dispone de ninguna información clasificada que reporte algún caso de efectos colaterales atribuibles a ella; en ausencia de una indicación pediátrica aprobada, Janssen farmacéutica, el fabricante original de cisaprida, en común acuerdo con la FDA han aceptado que existen niños que necesitan de este medicamento y sugieren se indique bajo un programa controlado, pues hasta el momento no existe en el mercado mundial un medicamento comprobado que brinde el efecto benéfico sobre la motilidad gastrointestinal en niños menores de un año, como lo hace cisaprida ^{3,4,7}. Como resultado de lo anterior, se han realizado diferentes consensos entre los que sobresalen, el de la ESPGHAN donde se establecen indicaciones que podrían condicionar un complicaciones y la necesidad de continuar su empleo⁷.

Su eficacia y seguridad han sido previamente demostradas ^{9,10}, y es así como desde su introducción al mercado se estima que alrededor de 140,000,000 de tratamientos se han prescrito⁹. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que este fármaco puede prolongar el intervalo QT ^{9,11} aun cuando el verdadero significado clínico de este efecto no queda claro hasta la fecha ^{12,13}, ya que no es posible predecir o asegurar cuando dicha prolongación se asociará a una arritmia.

Dos estudios establecieron quizá el inicio de la controversia con cisaprida.

El primero de ellos de Khongphattbayanothin y cols¹⁴ deja ver el mal empleo de cisaprida en niños donde no estaba indicada, pues la heterogeneidad del grupo incluía pacientes con factores de riesgo conocidos para su prescripción, hablamos de niños con prematuridad, parálisis cerebral, cardiopatía congénita; es muy importante tomar en cuenta que se trata de un proquinético gastrointestinal y no de un antiemético como se pretende, siendo lógico pensar que en niños con gastroenteritis y deshidratación es un riesgo administrarla. En el segundo estudio de Hills y cols¹⁵ reportan dos niños con arritmia, ellos se encontraban bajo tratamiento simultáneo con macrólidos (eritromicina, claritromicina, etc.) que como se sabe comparten la vía de metabolismo común con cisaprida a través del sistema citocromo CYP3A4¹¹ la enzima más importante responsable del metabolismo de este tipo de droga por lo que la competencia de ambas drogas por esta enzima para su metabolismo podría incrementar la concentración de la cisaprida y condicionar efectos secundarios^{15,16,17}. Lacroix y cols²⁰ demostraron que CYP3A4 está presente en el hígado desde el primer mes de vida, con una actividad aproximada al 30% de la que alcanzará al llegar a la madurez,¹⁸ presentando valores normales entre los 6 y 9 meses de vida y los sobrepasa entre el primero y cuatro años¹⁹, curiosamente los casos reportados de arritmia han sido en niños mayores o que presenten alguna patología diferente para la indicación de un proquinético. Contrario a lo anterior en un estudio realizado por Ramirez – Mayans y cols¹¹ afirman que cisaprida prolonga el intervalo QT, reportando al

grupo mas afectado a niños menores de 4 meses esto corresponde de manera acorde al desarrollo en la actividad de la enzima CYP3A4; sin embargo el significado de esta prolongación no tradujo problema clínico ya que no se detecto arritmia ni por clínica, ni por estudio de Holter de 24 hrs, se encontraron al mismo tiempo un alargamiento del segmento QT en el grupo control de niños sanos¹¹. Esto se puede explicar por el estudio publicado por Kannankeril y cols ²¹ en su revisión se describen tres tipos de prolongación del QT: el QT adquirido, el QT congénito y el QT congénito subclínico, y nos describen los mecanismos mas recientes que explican como la alteración de la repolarización en el Síndrome de QT prolongado y el uso de fármacos, sirven como un sustrato para arritmias (torsade de pointes y taquicardia ventricular polimórfica). Su explicación es la siguiente el gen humano relacionado al eter a-go-go esta encargado de codificar proteínas especificas para cierto canal, este gen al unirse con las drogas que alargan el segmento QT, empieza a codificar ciertas proteínas específicas para un canal, lo que lleva a un bloqueo de este y por tanto una alteración en el flujo de iones. El Síndrome de QT largo congénito puede estar dado por la mutación de este gen codificando proteínas alteradas traduciéndose en la disfunción del canal de potasio. En el congénito subclínico existe una mutación de un canal de sodio donde se sintetiza de manera anormal la proteína SCN5A esta proteína no alcanza la superficie celular y al tener contacto con cisaprida entre otros fármacos rescata la proteína expresándola en la superficie desde un 9 % hasta un 30%, condicionando una alteración en el flujo de iones y alargamiento subsecuente del QT, lo que nos ayuda a entender el porque se encontraba normal previo al uso del fármaco^{20,21,22}.

Recientemente dos estudios de metaanálisis^{23,24} plantean incluso la duda del efecto benéfico de cisaprida como medicamento para el tratamiento de niños con RGE. Sin embargo, existen en contra todos los trabajos ya señalados así como el consenso y las recomendaciones de la ESPGHAN y de la NASPGHAN (Sociedad Norteamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición) que se resumen en : 1) No usar cisaprida cuando se administren conjuntamente macrólidos, imidazoles, antimicóticos y jugo de toronja 2) No prescribirla si existe contraindicación para su uso (cardiopatía, etc.) 3) No administrar mas de 0.8mgkdi 4) No usarla como antiemético (vómito o diarrea) etc. y 5) usarla con precaución en prematuros.

Con respecto al uso de otros proquinéticos tales como metoclopramida se debe tomar en cuenta sus efectos de extrapiramidalismo tales como distonía, excitabilidad y hasta posibles efectos convulsivos, por lo que al igual que domperidona no debe usarse en niños menores de un año de vida²².

En conclusión está claro que cisaprida prolonga el intervalo QT²⁵, y que la verdadera trascendencia clínica del mismo no está clara hasta el momento. Los casos de arritmia se presentan en pacientes tratados conjuntamente con macrólidos o bien en aquellos casos con padecimientos de alto riesgo y no justificado para el uso de cisaprida como proquinético. Es importante enfatizar que el tiempo de intervalo QT en nuestros niños no ha sido estudiado y reportado debido a lo anterior tomamos patrones de referencia externos. Como otro punto de apoyo esta la experiencia del servicio de Gastroenterología en donde por años se ha empleado este medicamento sin efectos secundarios reportado por los diferentes

médicos. Por tanto considerando que a la fecha cisaprida es el único proquinético disponible para el tratamiento de reflujo gastroesofágico (RGE) primario en niños menores de un año, creímos conveniente llevar a cabo un estudio para detectar efectos secundarios, establecer la dosis adecuada y demostrar que aún es la droga de elección, valorando la eficacia a través de una evaluación de la sintomatología, realización de medición de pH intraesofágico de 24 hrs, vigilando su seguridad a través de toma basal y de control de EKG, laboratorios con la administración de dos diferentes dosis.

MATERIAL Y METODOS.

Se trata de un ensayo clínico, unicéntrico, prospectivo, longitudinal y comparativo el cual se realizó en el periodo comprendido de Octubre del 2003 a Agosto del 2006.

Se incluyeron 62 niños, con edad comprendida entre 1 mes y 11 meses, género independiente, sin otra patología aparente y sin uso de algún medicamento 8 días anteriores al inicio del estudio, ellos fueron evaluados en el Departamento de Gastroenterología y Nutrición por reflujo gastroesofágico clínico.

Los pacientes se hospitalizaron en el servicio de Gastroenterología y Nutrición, en la sala de pacientes no infectados (unidad Metabólica) y acompañados por un familiar hasta donde lo permitió el reglamento del Hospital. A todos los pacientes se les realizó a su ingreso: medición del pH intraesofágico de 24 hrs, electrocardiograma y laboratorios: biometría hemática, electrolitos séricos: sodio, potasio y cloro, química sanguínea: glucosa, urea y creatinina así como pruebas de funcionamiento hepático, los cuales se repitieron como control a las 4 semanas del inicio del tratamiento. La medición del pH intraesofágico de 24 hr se realizó con equipo Digitraper Synetics bajo las condiciones usuales, usando un catéter de cristales de antimonio, colocado a 2.5 a 3 cm por arriba del esfínter esofágico inferior y fue corroborado por rayos X. El EKG se realizó con equipo HP Pagemwriter Lxi y se interpretó siempre por un mismo cardiólogo quien desconocía a que grupo pertenecía el paciente, el intervalo QTc fue medido por la fórmula de Bazzet corregida. Ninguno requirió estudio de Holter pues no se presentó alargamiento del intervalo QTc

La asignación de los pacientes a cada grupo se hizo mediante el sistema de aleatorización en bloque: Grupo **I**: cisaprida a dosis de 0.2mgkdo tres veces al día, 20 min previo a su biberón, Grupo **II**: con 0.4mgkdosis tres veces al día, ambos grupos por 4 semanas de tratamiento. A cada uno de los pacientes se les otorgó un diario para el registro de la sintomatología semanal, en donde se registraba la sintomatología: regurgitación, irritabilidad, cantidad y tipo de alimento ingerido. Los padres fueron instruidos acerca de la técnica de alimentación y no se hicieron modificaciones a la fórmula (espesamiento). En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado por los padres.

Se consideró mejoría clínica cuando se disminuyó el número de regurgitaciones e irritabilidad en un 50% o más a las 4 semanas de tratamiento; mejoría de la valoración del pH intraesofágico cuando el índice de reflujo (porcentaje de tiempo de estudio con pH menor de 4) fue menor al 6% del tiempo total al termino del estudio.

Dos pacientes fueron eliminados de este estudio por no continuar con el seguimiento.

RESULTADOS

Se estudiaron 62 niños de los cuales se eliminaron 2, pues no continuaron con el seguimiento. De los 60 pacientes restantes 34 (56.7%) fueron masculinos y 26 (43.3%) femeninos. Los datos que muestran las características de la población se encuentran en la siguiente tabla:

Variable	Promedio	DE
Edad al ingreso del protocolo (meses)	3.97	3.1
Peso al ingreso del protocolo (Kg.)	5.59	2.0

De los estudios de laboratorio al ingreso solo se encuentra que 6 niños (10%) presentan hemoglobina por debajo de 10.

El resto de los estudios se encuentran dentro de límites normales.

Se comparó la sintomatología (vómito, regurgitación, irritabilidad) del inicio y con un mes de tratamiento mediante la prueba de T pareada encontrando lo siguiente:

Variable	T	IC 95%	P
Vómito	3.13	1.73-7.01	.002
Regurgitación	2.33	0.59-7.7	.023
Irritabilidad	2.14	0.13-3.90	.036

No se encontró diferencia significativa en ninguno de los síntomas al comparar el Grupo 1 con el grupo 2.

Tanto el grupo 1 como el Grupo 2 presentaron mejoría en el índice de reflujo posterior al tratamiento, con una significancia menor del 0.05, sin embargo al comparar los 2 grupos entre sí no se observaron diferencias significativas entre ambos.

Al comparar el intervalo QTc al inicio y al final del tratamiento no se encontró diferencia significativa, así mismo ninguno de los niños presentó un intervalo QT corregido mayor de 0.40

Al final del estudio los exámenes de laboratorio se encontraron en límites normales para todos los niños.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró una mejoría en cuanto a la sintomatología clínica (regurgitación, vómito e irritabilidad), así como en la medición del índice de reflujo, hallazgos que coinciden con los reportados por Vandenplas y cols.²⁶ quien reporta en un metaanálisis que existe una mejoría en cuanto a sintomatología e índice de reflujo, mientras que Dalby-Payne²³ no demuestra beneficio clínico, pero si disminución en el índice de reflujo en 5 ensayos clínicos aun cuando no queda claro si esta falta de correlación, si es por el número pequeño de muestra de los estudios analizados, o por la falta de eficacia del fármaco. En el reporte por Augood y cols.²⁴ no se logra estandarizar la medición de los síntomas de los ensayos clínicos incluidos, por lo que no se evidencia la eficacia de la cisaprida. Uno de los principales puntos de controversia con el uso de cisaprida es la correlación con efectos cardiovasculares secundarios al alargamiento del intervalo QT, nosotros medimos este al inicio y término del tratamiento sin observar alargamiento del mismo, al respecto Costalos²⁷ reporta que la cisaprida disminuye el intervalo QTc comparado con placebo, con una $p < 0.05$. Kohl²⁸ encuentra una prolongación en el intervalo QTc significativa ($p = 0.037$) en los pacientes tratados con cisaprida aunque no mayor de 0.045 seg, y no encuentra relación entre los niveles séricos de cisaprida y la prolongación del intervalo QTc. Enriquez y col.¹⁰ no encuentran alteración electrocardiográfica en ninguno de sus pacientes. Perrio y cols.²¹ afirma que no hay consistencia para demostrar la asociación entre el uso de cisaprida y la prolongación del intervalo QT, Por lo anterior y nuestros hallazgos podemos afirmar que no existe evidencia suficiente de acuerdo a los ensayos clínicos

aleatorizados realizados hasta el momento sobre la seguridad de cisaprida para establecer riesgos asociados a su uso, pero tampoco para afirmar que no los tiene. Además vale la pena mencionar que existen reportes y series de casos que si muestran esta asociación, y la relacionan al tiempo del inicio de tratamiento, incremento de la dosis y uso concomitante con otras drogas como el descrito por Kannankeril y cols ²⁰ donde se muestra que la cisaprida tiene mecanismos de prolongación de intervalo QT por predisposición genética^{20,21} uso de otros fármacos concomitantes que incrementen la concentración celular de la cisaprida¹⁶, fármacos que compitan con esta para su metabolismo¹⁷ enfermedades coexistentes (hepáticas, cardiacas)³ o niños pretérmino con bajo peso para su edad gestacional ²⁹Por estas razones podemos establecer que para la utilización de la cisaprida se debe realizar un juicio clínico de riesgo-beneficio cuando existan factores de riesgo para el alargamiento del intervalo QT.

Actualmente se estudia un fármaco con la eficacia de la cisaprida sin efectos adversos, ATI-7505, que actúa sobre la motilidad gastrointestinal y colónica en humanos sanos, se trata de un receptor agonista 5HT₄ con una actividad similar a cisaprida sin que produzca efectos adversos, ni prolongación del QT, ya que no es metabolizada por CYP450, y acelera el tránsito GE y colónico sin embargo no se ha terminado de valorar su seguridad³⁰; Es por esto que, el uso de cisaprida continua siendo el proquinético de primera elección en pacientes con reflujo gastroesofágico, siendo importante individualizar cada tratamiento y tomar en cuenta los factores de riesgo, y contraindicaciones ya bien establecidas.

CONCLUSIONES:

- 1.-** La cisaprida es un medicamento que disminuye la sintomatología en los pacientes con reflujo gastroesofágico de manera significativa.

- 2.-** No existe diferencia significativa para la mejoría clínica y el mejoramiento del índice de reflujo, al comparar 2 dosis de cisaprida (0.2 y 0.4mgKdosis).

- 3.-** La cisaprida mejora significativamente los valores de la pH intraesofágico de 24 hrs, reduciendo el índice de reflujo, existiendo una disminución a la exposición de ácido en el esófago , previniendo complicaciones inherentes a esto.

- 4.-** La cisaprida es un fármaco seguro para su administración en niños sin factores de riesgo que puedan condicionar alargamiento del QT, es por esto que el inicio del tratamiento se debe individualizar en cada caso y mantener una vigilancia durante su uso.

- 5.-**Aun se debe continuar valorando a través de estudios la eficacia y seguridad para la administración de este fármaco

- 6.-**Mientras no existan disponibles nuevos proquinéticos con eficacia equiparable a la cisaprida sin efectos adversos, este seguirá siendo el tratamiento de elección en los niños con reflujo gastroesofágico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Ramirez Mayans J, De la Torre L, Azuara H, Cervantes R, Corán A, Berchi F, et al.Consenso Médico Quirúrgico para el manejo de niños con reflujo gastroesofágico. Rev Gastroenterol Mex 2003;68:223-234
- 2.-Cervantes R, Bacarreza D, Menéndez F, Montijo E, Ramírez J. Reflujo Gastroesofágico Patológico en pacientes con Várices Esofágicas. Acta Pediatr Mex 2007;28:101-3.
- 3.- Cucchiara S. Cisapride therapy for gastrointestinal disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996;22:259-269
- 4.- Miller JL. Cisapride to be taken off market, placed in controlled access plan. Am J Health Syst Pharm 2000;57:84.
- 5.-From the Food and Drug Administration. JAMA 2000;283:28.
- 6.- Vandeplas Y. Current Pediatric Indications of Cisapride. A medical Position Statement: The European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:480-9.

7.-Castell D. Silver D. Littlejohn T. Cisapride 20mg b.d. for preventing symptoms of GERD induced by provocative meal: the CIS-USA-89 Study group. *Aliment pharmacol Ther* 1999;13:787-94.

8.- Hiyama T, Yoshiharam M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, et al. Treatment of functional dyspepsia with serotonin agonists: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007;22:1566-1570.

9.- Cucchiara S. Staiano A. Capuzzi C. Di Lorenzo C. Boccieri A. Auricchio S. Cisapride for gastroesophageal reflux and peptic esophagitis. *Arch Dis Child* 1987;62:454-7.

10.- Enriquez A. Botsetty 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:F110-113.

11.- Ramirez Mayans J. Garrido García LM. Huerta-Tecanhuey A. Gutierrez-Castrejon P. Cervantes-Bustamante R. Mata-Rivera N. Zarate-Mondragon F. Cisapride and QTc interval in children. *Pediatrics* 2000;106:1866-72.

12.- Garzon A Jr, Dick M II, Fournier A. 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.- Khongphattttbanayothin A Lane J. Thomas D Yen L. Chang D. Buboiz B. Effects of cisapride on QT interval in children. *J Pediatr* 1998;1:51-56.

15.- Hill SL Evangelista JK. Pizzi AM. Mobassaleh M. Fulton DR Berul CI. Proarrhythmia associated with cisapride in children. *Pediatrics* 1998;101:1053-1056.

16.- Morissette P, Hreiche R, Turgion J. Modulatory role of verapamil treatment on the cardiac electrophysiological effects of cisapride. *Can J Physiol pharmacol* 2006; 84:1285-1290.

17.- Zhou S, Yung Chang S, Cher Gob B, Chan E, Duan W, Huang M, et al. Mechanism- based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:279-304

18.- Lacroix D Sonnier M. Moncion A. Cheron G. Cresteil T. Expression of CYP3A4 in human liver: evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 1997;247:625-34.

19.- Leeder JS. Kearns GL: Pharmacogenetics in pediatrics: implications for practice. *Pediatric Clin North Am* 1997;44:55-77.

20.- Kannankeril, Prince J;Roden, Dan M Drug-induced long QT and torsade de pointes:recent advances2007;22:39-43

21.- Perrio M, Voss S, Shakir S. Application of the Bratfort Hill criteria to assess the causality of cisapride – induced arrhythmia: A model for assessing causal association in pharmacovigilance. Drug safety 2007;30:333-346.

22.- Liu K, Yang T, Prakash C. New Mechanism Contributing to Drug-Induced Arrhythmia Rescue of a Misprocessed LQT3 Mutant. Circulation 2005;112:3239-3246.

23. Dalby-Payne JR, Morris AM, Craig JC: Meta-analysis of randomised controlled trails of the benefits and risks of using cisapride for the treatment of gastroesophageal reflux in children. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18:196-20.

24. Augood C, Gilbert R, Logan S, Maclennan S: Cisapride treatment of gastroesophageal reflux in children J Gastroenterol Hepatol 2003;18:196-20.

25. Alonso AliagaR, Loranca C Sony, Perez B Francisco, Gomez L Jose Antonio, Castrejon R Gustavo, Flores A Alejandro : Valoración electrocardiográfica de niños que reciben cisaprida:Rev Mex Ped 2002;69:129-132.

26.- Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux: Medical treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:S41-S42.

27.- Costalo C. Effect of low dose cisapride in gastric emptying and QTC interval in preterm infants Acta Pediatr 2000;89:1446-1448

28.-Kohl M Cisapride may improve feeding tolerance of preterm infants: A randomized placebo controlled trial. Biol Neonate 2005;88:270-275.

29.- Dalere M, ShanKaran S, Woistinborghs R, McCarver-may D. Altered cisapride absorption in preterm infants with gastroesophageal reflux: implications for efficacy? Pediatr Res 1997;41:55.

30.- Corvaglia L, Faldella G, Rotatorti R, Lanari M, Grazia M, Salvioli G. Intrauterine growth retardation is a risk fact for cisapride- induced QT prolongation in preterm Infants. Cardiovascular Drugs and Therapy2004;18:371-375.