

ANALES MEDICOS

Volumen
Volume 46

Número
Number 4

Octubre-Diciembre
October-December 2001

Artículo:

Utilización de cisaprida y su relación con arritmia cardiaca Estado actual en la literatura médica

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medicigraphic.com

Utilización de cisaprida y su relación con arritmia cardiaca Estado actual en la literatura médica

Alejandro Flores A,* Gerardo Rodríguez T,** Rodolfo Valles R,** Sergio Ramírez E**

RESUMEN

El monohidrato de cisaprida es el procinético más utilizado para el tratamiento de desórdenes sintomáticos de la motilidad intestinal; ha sido utilizado tanto en niños como en adultos; se encuentra disponible en presentación como suspensión pediátrica en un gran número de países incluyendo México desde 1984. Se calcula que ha sido prescrito en más de 140 millones de pacientes. Los aspectos con relación a su farmacocinética y farmacodinámica han sido reevaluados desde los reportes de su utilización y su asociación con alargamiento del segmento electrocardiográfico QT, arritmia ventricular y muerte. Hasta diciembre de 1999 se habían reportado 80 muertes asociadas con su utilización. Janssen decidió limitar su producción en los Estados Unidos, dejándolo en disponibilidad sólo para protocolos de investigación. Con estos antecedentes se han realizado análisis retrospectivos, estudios prospectivos en poblaciones de distintas edades, con búsqueda y hallazgo de factores de riesgo hasta en 85% de los pacientes que han presentado arritmias ventriculares. La finalidad de este documento es revisar los aspectos farmacológicos de la cisaprida, comentar los factores identificables asociados con arritmia ventricular, y realizar una revisión de los aspectos seguridad y eficacia de la cisaprida, así como establecer factores de riesgo para presentar arritmia ventricular.

Palabras clave: Arritmia ventricular, cisaprida, prepulsid, QTc, Torsade de Pointes.

El pasado mayo de 2000, dado el reporte de literatura médica en referencia al uso de cisaprida y su relación con el desarrollo de arritmia letal (el Torsade de Poin-

ABSTRACT

Cisapride monohydrate is a gastrointestinal prokinetic agent used worldwide in the treatment of gastrointestinal motility-related disorders, its use in children and in adult patients was approved as pediatric suspension since 1984, it is prescribe to more than 140 million people worldwide. The pharmacokinetic, and pharmacodynamic aspects have been re-evaluated since QT prolongation, ventricular arrhythmia, and death, has been associated with its use. Analysis until December 1999, has reported 80 deaths associated with the use of cisapride. Janssen pharmaceutica has decided to stop marketing cisapride in USA and make the drug available to patients who meet specific clinical eligibility criteria for a limited access protocol; with this background it has been research retrospective analysis, prospective studies in different ages, with interesting in identify risk factors. It has found in 85% of patients identifiable risk factors associated with ventricular arrhythmias. The aim of this paper is to review the pharmacologic aspects of cisapride monohydrate; assess its efficacy and safety and comment the identifiable risk factors associated to ventricular arrhythmia.

Key words: Ventricular arrhythmia, cisapride, propulsid, QTc, Torsade de Pointes.

tes), se llevó a cabo dentro de las instalaciones del Centro Médico ABC una sesión multidisciplinaria para valorar experiencia y concluir al respecto de tal relación. La finalidad de este documento es realizar una revisión del tema.

El monohidrato de cisaprida (Prepulsid) es un agente procinético gastrointestinal que actúa como receptor agonista de serotonina a nivel posganglionar 5-HT₄, liberando acetilcolina principalmente a nivel de plexo mesentérico, que actúa estimulando la motilidad del esófago inferior, estómago, intestino delgado y colon,

* Servicio Pediatría, Centro Médico ABC.

** Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 19/06/01. Aceptado para publicación: 02/10/01.

Dirección para correspondencia: Dr. Alejandro Flores Arizmendi
Sur 136 esquina Observatorio Consultorio 111
Col. Las Américas, 01120 México, D.F. Tel: 5272-3424

indicado en el manejo de desórdenes sintomáticos de la motilidad intestinal, cuyo metabolismo se realiza a través de la citocromo p 450 3 A 4.¹ Desde 1988 ha estado disponible para su prescripción en más de 90 países. En México existe en suspensión desde 1984. La FDA aprobó en Estados Unidos su presentación en tabletas en 1993 y, después de 23 meses de estudio, en suspensión en 1995; al día se calcula ha sido prescrito en más de 140 millones de pacientes, de ellos, 18% fue en edad menor de un año y 8% en menores de 20 años. Desde su aprobación, la cisaprida y sus efectos han sido revisados con periodicidad. Desde julio de 1993 y hasta diciembre de 1999, 341 arritmias asociadas a cisaprida han sido reportadas incluyendo 80 muertes; de ellas, en 85% se encontraron factores de riesgo. Janssen farmacéutica decidió limitar su producción y utilización en Estados Unidos (EUA) a partir del 14 de julio de 2000, para pacientes que participen en uno de los tres protocolos de investigación: A) Pacientes adultos con reflujo gastroesofágico, gastroparesia, pseudoobstrucción y constipación crónica. B) Pacientes pediátricos con enfermedad de reflujo gastroesofágico refractario a manejo y asociado con falla en incremento ponderal, asma, bradicardia, apnea, pseudoobstrucción u otra severa condición. C) Pacientes neonatos con intolerancia alimentaria. El acceso de médicos certificados por su consejo será restringido para especialistas en medicina interna, gastroenterólogos, cardiólogos, médicos familiares, pediatras, neonatólogos, cirujanos. Además deberán demostrar que ha fallado primera línea de manejo para dichos padecimientos, respaldados con estudios de laboratorio y gabinete incluyendo electrocardiograma completo, todo ello acorde a consentimiento del paciente. Los médicos interesados en participar deberán accederse al programa antes del 1 de mayo 2001 fecha de inicio del protocolo (información proporcionada por la compañía).

Metabolismo

Se sabe que la enzima hepática citocromo p 450 3 A 4 es la responsable del metabolismo de numerosos medicamentos,² las citocromos p 450 conforman una superfamilia de proteínas Heme y se constituyen en subfamilias CYP1A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, y CYP3A.³ La subfamilia CYP3A representa más del 40% del total de la citocromo p 450 contenida en hígado e intestino delgado de humanos,⁴ y consiste en al menos tres isoformas en humanos (CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7) responsables del metabolismo de numerosos medicamentos y sustratos endógenos.²⁻⁶ La CYP3A7 es la forma fetal de CYP3A, y representa 30% a 50% del total de la citocromo P450; después del nacimiento rápidamente hay

una transformación de CYP3A7 a CYP3A4; y pequeñas cantidades de CYP3A7 continúan existiendo aún en adultos.⁷ La actividad de CYP3A4 ha sido estudiada tanto *in vitro*⁷ como *in vivo*.⁸ Recientemente se ha demostrado que la actividad de CYP3A4 presente en el hígado de un infante de un mes representa un 30% de la actividad de un adulto, y alcanza la actividad del adulto entre el año y los cuatro años de edad.⁷⁻⁹ De igual manera se ha demostrado variabilidad biológica intersujetos tanto en contenido^{5,10} como en actividad de la CYP3A4.⁹ La biodisponibilidad tras la administración oral de cisaprida es de 40% a 50%, y se une en 97% a proteínas plasmáticas particularmente albúmina.¹¹

Las dosis terapéuticas en pacientes pediátricos con las que se encuentran niveles séricos semejante a adultos (48-76 ng/mL); han sido estudiadas y establecidas de 0.8 mg/kg/día hasta 1.2 mg/kg/día fraccionado en tres a cuatro tomas y en adultos hasta 40 mg/día.¹²⁻¹⁴

Utilización clínica

Estudios abiertos para el manejo de enfermedad por reflujo gastroesofágico, en los que se ha utilizado cisaprida a dosis de 1 mg/kg/día, fraccionada en cuatro dosis, indican reducción de reflujo gastroesofágico, así como de la regurgitación clínica en pacientes que reciben cisaprida vs placebo.¹⁵⁻²⁹ También se le ha estudiado como coadyuvante en el manejo de enfermedades respiratorias crónicas,³⁰⁻³⁴ en el tratamiento de síndrome de Sandifer, irritabilidad y apnea.^{35,36} La pseudoobstrucción crónica idiopática, padecimiento caracterizado por vómito, dolor abdominal, distensión y problemas extremos en la alimentación, se asocia a no prolongación de la migración de complejos motores en ausencia de una causa mecánica a nivel digestivo, en el que se ha demostrado efectividad del uso de cisaprida prácticamente desde el inicio del manejo.³⁷⁻⁴⁹ Se han realizado estudios abiertos⁵⁰⁻⁵² y doble ciego en pacientes pediátricos con constipación en los que se ha demostrado disminución de los síntomas con el uso de cisaprida.⁵³⁻⁵⁵ Se ha usado en el paciente pretérmino, donde los estudios reportan disminución de presencia de residuo en 70%, incremento de volúmenes de alimentación, y reducción de vómito;⁵⁶⁻⁵⁹ en adultos diabéticos se utiliza para el manejo de gastroparesia, en donde se le ha documentado con mejoría importante de los síntomas.⁶⁰ En un estudio realizado en México se le utilizó para el manejo abortivo de la migraña, se encontró que redujo a dolor leve en 67%, moderado en 22%, y severo en 11%; la disminución del dolor se presentó en los primeros 30 minutos en el 56%, hasta 60 minutos en el 33%, y en más de 60 minutos en el 11%.⁶¹ Vandenplas analiza el riesgo benefi-

cio del uso de cisaprida en el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en 19 diferentes estudios en población pediátrica; concluye que utilizado a dosis terapéuticas es un medicamento seguro y eficaz y recomienda precaución en el paciente pretérmino.⁶²

Eventos adversos

Se ha reportado comúnmente cefalea, diarrea, dolor abdominal, náusea, constipación, rinitis,⁶³ menos frecuente se han registrado reacciones extrapiramidales.^{64,65} Existe un informe aislado de convulsiones en un paciente epiléptico bajo manejo médico.⁶⁶ También se ha notificado de colestasis reversible en neonatos de 34 semanas.⁶⁷

Ward reportó un estudio multicéntrico en el que 58,000 neonatos pretérminos menores de 36 semanas ingresaron a cuidados intensivos y de los que 11,000 (19%) recibieron cisaprida para el manejo de reflujo gastroesofágico a dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg/dosis en tres a cuatro dosis/día; el inicio del tratamiento se realizó en la mayoría de los pacientes sin estudio radiológico. El informe señala que la mitad de los pacientes que inician no finalizan el estudio; el reporte médico de 85% de los pacientes que finalizan el estudio indica mejoría franca. Al realizar el análisis estadístico, no se pudieron atribuir muertes al uso de cisaprida. Se documentan tres arritmias; dos de estos casos recibieron erróneamente 10 veces la dosis indicada, y el tercero había recibido concomitante eritromicina.⁶⁸ Coincidiendo con el estudio previo, Hanson reporta el caso de una niña de seis semanas de vida que ingresa asintomática al servicio de urgencias por haber ingerido erróneamente cisaprida 2 mg/kg/dosis cada seis horas durante dos días (la indicación médica fue administrar 0.2 mg/kg/dosis) como parte del manejo de enfermedad de reflujo gastroesofágico; el QTc al momento de su ingreso fue de 497 mseg, a las 24 horas de discontinuar cisaprida el QTc fue de 436 mseg; la niña fue egresada las 48 horas sin síntomas.⁶⁹

A pesar del uso de cisaprida en niños desde hace 15 años en diferentes países del mundo y específicamente en México disponible en suspensión desde 1987, recientemente se ha relacionado su uso con efectos cardíacos adversos, particularmente con la prolongación del intervalo QT y el desarrollo de arritmia ventricular.

El intervalo QT

Es la fase electrocardiográfica del ciclo cardíaco que corresponde a la repolarización ventricular, es el periodo desde el inicio de la despolarización ventricular (complejo QRS) hasta el final de la repolarización (onda T)

cuando es expresada como QTc es corregida a la frecuencia cardíaca; a más frecuencia cardíaca, más rápida la repolarización y más corto el QT.⁷⁰ Un QT alargado indica que el corazón necesita más tiempo para la repolarización, favoreciendo la presencia de arritmia ventricular; de ellas la presentación más grave es el Torsade de Pointes.⁷¹ El intervalo QT corregido para frecuencia cardíaca se obtiene usando la fórmula de Bazett (división del intervalo QT entre la raíz cuadrada del intervalo R-R) y debe ser aplicada para frecuencias cardíacas mayores de 60' (infrecuente en pediatría); en caso contrario se han sugerido otros métodos.⁷²⁻⁷⁶ Se ha definido como percentil 95 para QTc en 430 mseg en hombres adultos, 450 mseg en mujeres adultas, valores por arriba de 450 y 470 mseg, respectivamente, son considerados prolongados.⁷⁷

Los parámetros de referencia pediátricos han sido estudiados por Schwartz quien analizó a 4,205 pacientes que distribuyó en cuatro grupos acorde a edad; encontró: A) QTc 397 ± 18 mseg al cuarto día, B) QTc 409 ± 15 mseg para el segundo mes, C) QTc 406 ± 15 mseg para el cuarto mes y D) QTc 400 ± 14 mseg para el sexto mes. Con estos datos, al aplicar dos desviaciones estándar hacia arriba se tienen los siguientes rangos de referencia: A) QTc de 451 mseg para el cuarto día, B) QTc de 454 mseg al segundo mes de vida, C) QTc de 451 mseg al cuarto mes de vida, y D) QTc de 442 mseg para el sexto mes; parámetros que en la actualidad se usan de referencia. El estado de salud de 2,000 pacientes se verificó al año de edad. Del total de la muestra se presentaron tres casos de muerte súbita; en el primero se documentó un QTc al cuarto día de 563 mseg (nueve desviaciones estándar arriba) con niveles séricos normales de calcio y potasio; murió al mes de vida. En el segundo enfermo se registró QTc de 417 mseg al 4º día y de 440 mseg al cuarto mes (dos desviaciones estándar arriba). El tercer paciente documentó QTc de 460 mseg al cuarto día de vida (dos desviaciones estándar arriba), murió a los dos meses; este paciente fue gemelo pretérmino. Su gemelo documentó un QTc 469 mseg al cuarto día de vida y QTc de 420 mseg a los dos meses; al momento de finalizar el estudio este gemelo tenía tres meses de vida.⁷⁸ El valor medio para todas las edades se encuentra alrededor de 400 mseg y se considera a 450 mseg como parámetro de referencia de manera general para documentar QTc alargado.^{77,78}

La prolongación del segmento QT

Se encuentra clasificada como congénita y adquirida. El síndrome de QT largo congénito tiene una incidencia de 1 por cada 10,000 a 15,000 nacidos vivos. Recientemente

te se han identificado loci en cinco genes diferentes responsables de tal, como ejemplo síndrome de Romano Ward (autosómico dominante), síndrome Jervell Lange Nielsen (autosómico recesivo).^{79,80} La correlación de síndrome de QT largo congénito con muerte súbita se ha estudiado y establecido en diferentes estudios. Villian refiere el curso clínico de 15 neonatos; todos manifestaron bradicardia o falla cardíaca al nacimiento; en ellos se encontró síndrome de QT largo congénito. Cuatro fallecieron dentro del primer mes de vida: dos por taquicardia ventricular, uno por infección de marcapaso y el restante por bradicardia y renuencia de los padres a que le fuera colocado un marcapasos. Dentro del análisis se encontró QTc de 0.65 segundos en el grupo de pacientes muertos; se concluye también que la mortalidad para portadores de QTc mayor de 0.60 segundos en el primer año de vida es de 75%.⁸¹ Además de muerte se ha demostrado la relación de QT largo con arritmias, síncope; también se le ha referido en niños asintomáticos.⁸²

El aspecto adquirido del QT largo

Adquirida, asociada a miocarditis, trastornos electrolíticos secundarios o no a uso de fármacos, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, isquemia miocárdica; y como efecto secundario del uso, aislado o en combinación, de medicamentos inhibidores del sistema enzimático citocromo p 450 3 A 4: antiarrítmicos clase Ia (disopiramine, procainamida, quinidina), Ic, (flecainide) y III (amiodarona, bretilium); bepridil, esparfloxacin, imidazoles, quinidina, procainamide, phenotiácidas, toxinas de organofosforados, desnutrición, antidepresivos tricíclicos, organofosforados, cyclosporine, estradiol, lidocaína, nifedipina, astemizol, TMP-SMZ, macrólidos, y cisaprida.⁸³

Respecto al uso concomitante de jugo de toronja se ha documentado que en adultos sanos la ingesta de 400 mL de jugo concomitante con cisaprida incrementa en 81% los niveles séricos del mismo, y que mantiene el tiempo de acción pico del medicamento 2.5 veces^{84,85} (*Cuadros I y II*).

Cuadro I. Medicamentos que pueden contribuir a la prolongación del intervalo QTc o arritmias.

<i>Antiarrítmicos</i>	<i>Antidepresivos</i>	<i>Antipsicóticos</i>	<i>Diuréticos</i>	<i>Otros</i>
Acecainide	Amitriptilina	Cloropromacine	Bendroflumetiazide	Albuterol
Amiodarone	Amoxapine	Clozapine	Benzthiazide	Amantadine
Bretilium	Bupropion	Droperidol	Bumetanide	Aminofilina
Disopiramide	Clomipramine	Ethopropazine	Chlorothiazide	Astemizol
Procainamide	Desipramine	Fluphanazine	Clorthalidone	Atropina
Quinidina	Doxepin	Haloperidol	Ethacrynic acid	Bepridil
Sotalol	Imipramine	Loxapine	Furosemide	Cloroquina
	Litium	Mesoridazine	Hydrochlorotiazide	Cisaprida
	Maprotiline	Methdilazine	Hydroflumetiazid	Ciclobenzaprin
	Nefazodone	Methotrimeprazine	Indapamide	Cyclosporine
	Nortriptyline	Molindone	Metictotiazide	Dietilpropion
	Phenelzine	Perphenazine	Metolazone	Difenhidramin
	Protriptyline	Pimozine	Polythiazide	Doxorubicin
	Sertraline	Prochlorperazine	Quinethazone	Droperidol
	Tranycypromine	Promazine	Torseamide	Eritromicina
	Trimipramine	Promethazine	Triclorometiazide	Halofantrina
	Venlafaxine	Propiomazine		Hidrato cloral
		Risperidone		Hidroxicina
		Setindole		Insulina
		Thiethylperazine		Iopamidol
		Thioriazine		Pentamidina
		Trifluoperazine		Prednisona
		Triflupromazine		Probucol
				Sparfoxacin
				Sucinilcolina
				Terodilina
				Tetraciclina
				TMP/SMZ
				Vasopresina
				Zolmitriptan

Cuadro II. Inhibidores de la citocromo p 450 3 A 4.

Amiodarona	Methadone
Canabinoides	Metronidazol
Claritromicina	Miconazole
Diltiazem	Nefazodone
Eritromicina	Nelfinavir
Fluconazole	Norfloxacin
Fluoxetine	Quinidina
Fluvoxamine	Ritonavir
Jugo de toronja	Saquinavir
Indinavir	Setraline
Itraconazol	Troleandomicin
Ketoconazol	Zafirlukast
Omeprazol	

Efectos electrocardiográficos del uso de cisaprida

Se han estudiado dosis terapéuticas en neonatos y su efecto a nivel electrocardiográfico a los dos días de uso y no se ha encontrado alteración en el patrón ritmo de base.⁸⁶ En un estudio prospectivo que incluyó 30 neonatos carentes de factores de riesgo para arritmias que ingresan a servicio de cuidados intensivos con medición de QTc antes y después de un mes de manejo, se evaluaron los efectos del QTc tras uso de cisaprida a dosis máximas de 0.8 mg/kg/día; no se encontró prolongación con dichas dosis, tampoco se reportan efectos adversos ni alteraciones del ritmo.⁸⁷ Otro estudio con dosis hasta 1.6 mg/kg/día, demostró alargamiento en el QTc en siete de 49 neonatos, todos ellos asintomáticos y sin presentar alteración del ritmo; el análisis encontró que seis de los siete neonatos tenían menos de 33 semanas.⁸⁸ Lewin reporta el caso de una niña de dos meses, pretérmina de 30 semanas, referida al cardiólogo por bloqueo auriculoventricular II y por QTc de 0.51 seg; sólo encontró como factor de riesgo que la niña recibía cisaprida a 1.2 mg/kg/día y alimentación al seno materno (la madre recibía tratamiento con óvulos de miconazol por infección vaginal). El tratamiento consistió en suspender la medicación a la madre y a la niña; el QTc en los días 0, 2 y 5 fue de 0.475, 0.450 y 0.430 segundos, respectivamente.⁸⁹

Otro estudio incluyó seis pacientes pediátricos con edad media de 36 días y peso medio de 2.3 kg, los cuales recibieron manejo con cisaprida a dosis de 1.34 mg/kg/día; de estos seis niños, sólo uno nació a término y los otros cinco fueron productos prematuros; a todos se les realizó holter una vez iniciado el manejo con cisaprida, en ellos se encontró QTc de 450 mseg a 520 mseg (media de 476 mseg); a cinco pacientes se les cambió la cisaprida por metoclopramida y al restante se le redujo la dosis a 0.8 mg/kg/día; no se realizaron otros ajustes tera-

péuticos; se verificó el QTc a las 48 horas de cambio o ajuste de dosis y se evidenció una reducción de 63 mseg en promedio; el QTc regresó a la normalidad en todos los niños (rangos de 396 a 433 mseg).⁹⁰ En otra serie se reporta acortamiento de QTc y mejoramiento del vaciamiento gástrico a siete días de iniciado manejo con cisaprida en neonatos de pretérmino con peso promedio de 1 kg a los que se administraron 0.3 mg/kg/día fraccionadas en tres dosis.⁹¹

Un estudio de casos-control realizado en la Ciudad de México incluyó 120 pacientes con edad promedio de 25 meses, la mitad de ellos bajo tratamiento con cisaprida, todos con monitoreo del QTc; se encontró alargamiento del QTc en cinco de 29 pacientes bajo tratamiento y en seis de 57 sin tratamiento (control); no se registraron eventos arrítmicos en ninguno de los dos grupos y el QTc retornó a la normalidad a las 48 horas de suspender la cisaprida en los casos.⁹² Otro autor estudió 252 pacientes; 134 casos tratados con cisaprida como manejo ante sospecha de reflujo gastroesofágico y 118 controles sanos; todos fueron sometidos a estudio polimórfico, realizando medición horaria del QTc por ocho horas; las dosis administradas oscilaron desde 0.8 hasta 1.55 mg/kg/día; los grupos fueron divididos en tres subgrupos: de 0 a 3 meses, de 3 a 6 meses y mayores de 6 meses de edad. En los subgrupos 0-3 meses se encontró un QTc de 504 mseg entre los casos *versus* 447 mseg entre los controles. No se encontró diferencia significativa en los otros dos subgrupos. En ningún grupo se documentó arritmias. Los autores concluyen que su uso en neonatos debe ser prescrito juiciosamente.⁹³

Otro trabajo midió el efecto del uso de cisaprida sobre el QTc. El estudio involucró 100 pacientes pediátricos en quienes se tomó electrocardiograma (ECG) basal (antes de iniciar tratamiento) y a las 48 horas de haber iniciado tratamiento. Se encontró alargamiento del QTc en 15.5 mseg $\pm$ 4.6 mseg en 13 pacientes. Al realizar el análisis se encontró asociado a prematuridad, enfermedad cardíaca, hepatopatía, uso de furosemide, eritromicina, o fluconazol en 11 de los 13 casos; ningún paciente presentó arritmia.⁹⁴

Recientemente se estudió el efecto de 1 mg/kg/día de cisaprida sobre el QTc en pacientes pediátricos, así como su relación con arritmias; un criterio de exclusión fue la utilización de sustancias cuyo metabolismo requiriese de la citocromo p450 fracción 3 A 4. Fueron integrados dos grupos de estudio; el primero con medición del QTc antes de iniciar manejo y el segundo ya con un mes de manejo sin mediciones del QTc previas. En ambos grupos se encontró un ligero alargamiento del QTc. Sólo dos de 100 pacientes desarrollaron un QTc mayor de 440 mseg (456 y 486 mseg), ningún niño presentó arritmias.⁹⁵

Las taquicardias ventriculares

Se clasifican en: *sostenida* (con deterioro hemodinámico o mayores de 30 segundos), *no sostenida* (sin deterioro o menores de 30 segundos), *monomórficas* (respecto a la forma del QRS) y *polimórficas* (diferente forma dentro de una misma taquicardia). Las más graves son las polimórficas sostenidas; de ellas, la taquicardia helicoidal o Torsade de Pointes es la más grave. El mecanismo fisiopatológico sugerido para la presencia de Torsade de Pointes en pacientes con tratamiento con cisaprida es atribuido a un mecanismo de reentrada desencadenado por la mayor dispersión de periodos refractarios; la frecuencia cardíaca suele ser muy alta, lo que provoca una disminución del volumen minuto y, con ello, síncope. Electrocardiográficamente se caracteriza por salvas generalmente cortas (5-15 segundos), autolimitadas, de ritmo ventricular rápido (150-300 latidos/minuto), con cambios progresivos y repetidos de la polaridad del QRS. Dan la impresión que se produce una torsión paulatina de las puntas del complejo QRS alrededor de la línea isoelectrica y el ritmo de base, y que generalmente degenera en fibrilación ventricular.

El mecanismo de reentrada sugerido para esta taquicardia depende de la presencia, en el ventrículo, de zonas heterogéneas (por lesión de las fibras miocárdicas o alteración de sus propiedades eléctricas) desde el punto de vista eléctrico, que producen las condiciones de conducción lenta y el bloqueo. De tal modo, el automatismo desencadenado se refiere a la aparición de automatismo en respuesta a estimulación eléctrica de fibras previamente pasivas. Cranefield describe dos variantes de pospotenciales: 1) Los precoces, que son despolarizaciones que aparecen durante la fase 3 del potencial de acción generalmente debajo de los -50 mV, y 2) Potenciales tardíos, que son oscilaciones que aparecen una vez que la repolarización se completa; cuya amplitud podría eventualmente alcanzar el umbral de excitabilidad, dando lugar a uno o varios potenciales de acción propagados. La actividad que pueden generar ambos tipos se conoce con el nombre genérico de actividad desencadenada, pues necesita un potencial de acción previo (tras el que hacen su aparición los pospotenciales) para que inicie la actividad subsiguiente. Circunstancias que prolonguen el potencial de acción pueden dar lugar a la aparición de pospotenciales precoces, los cuales, de alcanzar el umbral de acción de las corrientes lentas, darían lugar a un nuevo potencial de acción antes de repolarizarse por completo de la excitación precedente. Este potencial desencadenado puede a su vez ir seguido de una serie de potenciales de acción antes de que la fibra se repolarice.^{71,96,97}

Asociación de arritmias con el uso de cisaprida

El mayor número de reportes han sido en adultos. Al respecto, Bran presenta el caso de un paciente de 64 años de edad, hipertenso, con nefropatía periférica, diabético insulínoddependiente de 23 años de evolución, con cardiopatía 3; bypass dos años antes; sin antecedente de arritmia previa. Ingresó por gastritis severa. Inició manejo con cisaprida en dosis incrementales, hasta recibir 120 mg/día al tercer día de hospitalización, con lo que mejoró notablemente su sintomatología gástrica. Concomitante, al segundo día de hospitalización inicia manejo con eritromicina a dosis de 2 g/día. Durante el séptimo día de hospitalización presentó síncope y se documentó QT de 0.55 segundos. Se indicó suspender el manejo con cisaprida, pero el paciente se rehusó a esto, por lo que sólo se disminuyó las dosis, hasta tomar 20 mg/día; con este ajuste de la dosis hubo regresión del QT a 0.44 segundos cinco días después del evento de síncope y un QT de 0.40 segundos al sexto día del evento; el paciente fue egresado ese día.⁹⁸

Otro autor notifica el caso de una mujer de 32 años con lupus eritematoso sistémico, postransplantada renal, con neumonía como justificante de ingreso. Recibió por vía intravenosa 1 g de eritromicina cada seis horas; 1 g de vancomicina cada 72 horas y 500 mg metronidazol cada ocho horas; además, de base se le administraba azatioprine, prednisona, nifedipina, lovastatin, cimetidina y furosemide. A los 60 minutos de iniciada la administración de los antibióticos presentó fibrilación ventricular. Se documentó hipokalemia de 2.7 mEq/L. Durante el quinto día de tratamiento presentó un evento de hipotensión a los 60 minutos de administrada la eritromicina; se documentó QTc de 500 mseg. El sexto día presentó un evento de bradicardia sinusal que se acompañó de QTc de 680 mseg, también a los 60 minutos de administrada la eritromicina. En este estudio se relaciona el uso de la eritromicina con la presencia de QTc largo.⁹⁹ Casos semejantes han sido reportados por diferentes autores.^{100,101}

Torsade de Pointes

Bernard Gitler, refiere dos casos en los que se relaciona el uso de eritromicina con presencia de Torsade de Pointes. El primer caso corresponde a una mujer de 75 años, con edema pulmonar, antecedente de fiebre reumática, infarto de miocardio de cara anterior cinco años antes, insuficiencia cardíaca secundaria a insuficiencia mitral. Durante su ingreso mostró QTc de 0.40 segundos; recibió furosemide 60 mg en bolo, xilocaína 100 mg en bolo y 2 mg/min, y se inició eritromicina 1 g cada ocho ho-

ras. Minutos después de aplicar la tercera dosis del antibiótico, se documentó QTc de 0.67 segundos, presentando Torsade de Pointes; se suspendió la administración de eritromicina y, paulatinamente, el QTc retornó a la cifra normal. La paciente fue trasladada a otra institución para cambio valvular mitral. El segundo caso correspondió a una mujer de 88 años ingresada por edema pulmonar, con antecedente de Parkinson e infarto de miocardio secundario a enfermedad aterosclerótica. Recibía 60 mg de furosemide por día. Durante su ingreso presentaba QTc de 0.45 segundos. Se inició tratamiento con 2 g de eritromicina por día; 40 minutos después de aplicada la segunda dosis de este antibiótico presentó Torsade de Pointes, documentándose QTc de 0.66 seg. La administración de eritromicina fue suspendida y paulatinamente el QTc retornó a 0.48 seg.¹⁰²

Walker reporta el análisis de un estudio multicéntrico que incluyó 36,743 pacientes con edad media de 58 años; el objetivo fue comparar la presencia de arritmia ventricular durante el uso de cisaprida y comparar la incidencia de arritmia ventricular cuando los mismos pacientes no tomaban cisaprida previamente. Entre los 36,743 pacientes, se registraron 52 casos de arritmias; 19 de ellos con infarto de miocardio, pero no pudo establecerse con claridad ¿qué evento fue primero?; otros 20 presentaron arritmias ventriculares y los 13 restantes muerte súbita. El 100% de los pacientes cursaba con enfermedades crónicas y con multitratamientos. Al analizar los datos no se encontró relación significativa entre el uso de cisaprida y la arritmia ventricular.¹⁰³ Por su parte, Ahmad reporta Torsade de Pointes y uso de cisaprida en dos adultos; ambos con enfermedades crónicas y con uso concomitante de ketoconazol; uno de ellos con 12 medicamentos día.¹⁰⁴

CONCLUSIONES

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

dad de reflujo gastroesofágico con alta frecuencia requiere de medicamentos inhibidores de la citocromo p 450 3 A 4, por lo que, en caso de recibir manejo con cisaprida, debe de considerarse la interacción de los diferentes medicamentos.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Callum RW, Prakash C, Campoli-Richards DM, Goa KL. Cisapride: A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs* 1988; 36: 652-681.
2. Rendic S, Di Carlo F. Human cytochrome P 450 enzymes: A status report summarizing their reactions, substrates, inducers and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997; 29: 413-580.
3. Watkins PB. Non invasive test of CYP3A enzymes. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 171-184.
4. Ritschel WA, Kearns GL. Drug biotransformation. In: *Handbook of basic pharmacokinetics*. 5th ed. Washington, DC: American Pharmaceutical Association, 1998: 138.
5. Horsmans Y. Major cytochrome P 450 families: Implications in health and liver diseases. *Acta Gastroenterol Belg* 1997; 60: 2-10.
6. Vandenplas Y, Lifshitz JZ, Orenstein SR et al. Nutritional management of regurgitations in infants. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 308-316.
7. Lacroix D, Sonnie M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in human liver: Evidence that the shift between CYP3A4 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 1997; 247: 625-3421.
8. Cresteil T. Determinants of the ontogenetic development of the human P450 system. *Exp Toxic Pathol* 1996; 48: 341.
9. Leeder JS, Kearns GL. Pharmacokinetics in pediatrics: Implications for practice. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 55-77.
10. Boehm G, Teichmann B, Krumbiegel P. Hepatic biotransformation capacity in low birth-weight infants as measured with the (15N) methacetin urine test: Influences of gestational age, postnatal age, and intrauterine growth retardation. *Biol Neonate* 1995; 68: 19-25.
11. Meuldermans W, Van Peer A, Hendrickx J et al. Excretion and biotransformation of cisapride in dogs and humans after oral administration. *Drug Metab Dispos* 1988; 16: 403-409.
12. Preechagoon Y, Charles B, Piotrovsky V, Donovan T, Van Peer A. Population pharmacokinetics of enterally administered Cisapride in young infants with gastroesophageal reflux disease. *Br J Clin Pharmacol* 1999; submitted.
13. Kneepkeris CMF, Vn Weissenbruch MM, Kulik W et al. *Effect of cisapride on gastric emptying in preterm infants* (abstract). Presented at the 5th Joint meeting of ESPGHAN/NASPGN, Toulouse, France, May 1998.
14. Van't Klooster G, Piotrovsky V, Van Peer A. *Cisapride pharmacokinetics in paediatrics*: A review of the data available until June 1998. N 135638, August 1998, Janssen Research Foundation. Beerse, Belgium.
15. Castro HE, Ferrero GB, Cortina LS, Salces C, Lima M. Efectividad de cisaprida en el tratamiento del reflujo gastroesofágico en niños. Valoración de un estudio a doble ciego. *An Espagnol Ped* 1994; 40: 5-8.
16. Cucchiara S, Staino A, Bocchieri A, De Sefano M, Capozzi C, Manzi G et al. Effects of cisapride on parameters of oesophageal motility and on the prolongs intraoesophageal pH test in infants with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1990; 31: 21-25.
17. Scott RB, Ferreira C, Smith L, Jones AB, Machida H, Louhose MJ et al. A double-blind, randomized placebo-controlled study of cisapride in paediatric reflux. *Gut* 1996; 39: (suppl 3): A35.
18. Vandenplas Y, De Roy C, Sacre L. Cisapride decreases prolonged episodes of reflux in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 44-47.
19. Van Eygen M, Van Ravensteyn H. Effect of cisapride on excessive regurgitation in infants. *Clin Ther* 1989; 11: 669-677.
20. Cucchiara S, Staiano A, Capzzi C, Di Lorenzo C, Bocceieri A, Auricchio S. Cisapride for gastroesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child* 1987; 62: 454-457.
21. Saye Z, Forget P, Geubelle F. Effect of cisapride on gastroesoph-

- ageal reflux in children with chronic bronchopulmonary disease. *Pediatr Pulmol* 1987; 3: 8-12.
22. Bravo Matus CA, Flores RM. Estudio comparativo entre cisaprida y metoclopramida en neonatos con reflujo gastroesofágico. *Invest Med Intern* 1995; 22: 3-7.
 23. Evans DF, Ledingham SJ, Kapilla L. *The effect of medical therapy on gastroesophageal reflux disease in children*. World Congress on Gastroenterology. Sydney, Australia. August 26-31 1990 (abstract).
 24. González Galicia JAG, Galindo SJ, Morán ES. Valoración clínica y endoscópica de la eficacia de cisapride en comparación con metoclopramida en el reflujo gastroesofágico en niños. *Invest Med Intern* 1992; 19: 10-15.
 25. Greally P, Hamton FJ, Mc Fadyen UM, Simpson H. Gaviscon and Carobel compared with cisapride in gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1992; 67: 618-621.
 26. Mundo F, Feregrino H, Fernández J, Teramoto O, Abad P, Rodríguez C. Clinical evaluation of gastro-oesophageal reflux in children. A double blind study of cisapride vs metoclopramide. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: A29.
 27. Vanderplas Y, Deneyer M, Verlinden M, Asrfs T, Sacre L. Gastroesophageal reflux incidence and respiratory dysfunction during sleep in infants: Treatment with cisapride. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 31-36.
 28. Smith HL, Handy DJ, Weller PH, Booth IW. Cisapride and cystic fibrosis. *Lancet* 1989; 1: 338.
 29. Rode H, Stunden RJ, Millar AJW, Cywes S. Oesophageal pH assessment of gastro-esophageal reflux in 18 patients and the effect of two prokinetic agents: Cisapride vs metoclopramide. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 932-934.
 30. Daoud G, Stanzione C, Abraham A, López C, Henríquez S, Dahadah J, Puig M et al. *Response to cisapride in children with respiratory symptoms and gastroesophageal reflux evaluated by prolonged intraesophageal pH monitoring*. Second United European Gastroenterology Week. Barcelona, Spain. July 19-24 1993 (abstract).
 31. Dupont C, Chouraqui JP, Leluyer B, Oliver JP, Poujol A, Meyer M et al. Etude de l'efficacité et de la tolérance d cisapride dans la traitement du reflux gastro-oesophagien de l'enfant. *Ann Pediatr (Paris)* 1995; 515-525.
 32. Malfoot A, Vandenplas Y, Verlinden M, Piepsz A, Dab I. Gastroesophageal reflux and unexplained chronic respiratory disease in infants and children. *Pediatr Pulm* 1987; 3: 208-213.
 33. Saye Z, Forget P. Effect of cisapride on gastroesophageal pH monitoring in children with reflux-associated chronic bronchopulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 327-332.
 34. Blecker U De ont MHB, Hauser B, Chouraqui TP, Gottrand F, Vandenplas Y. The role of "occult" gastroesophageal reflux in chronic pulmonary disease in children. *Acta Gastroenterol Belg* 1995; 58: 348-352.
 35. Vanderwinder JM, Van der Veken E, Dassonville, Lermniauz C, Perimutter N, de laer M-H. Long-term relief after treatment with cisapride in case of idiopathic dyskinetic sandifer syndrome. *Hepato-Gastroenterol* 1989; 36: 278.
 36. Daoud G, González L, Medine M, Stanzione C, Abraham A, Puig M, Daoud N et al. *Efficacy of cisapride in infants with apnea and gastroesophageal reflux evaluates by prolongs intraesophageal pH monitoring*. Second Unites European Gastroenterology Week. Barcelona, Spain. July 19-24, 1993 (abstract).
 37. Cohen NP, Booth IW, Parashar K, Corkey JJ. Successful management of idiopathic intestinal pseudo-obstruction with cisapride. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 229-230.
 38. Coombs RC, Booth IW. Small intestinal motor activity response to cisapride in children with dysmotility syndromes. *Gut* 1989; 30: A 1473-1474.
 39. Di Lorenzo C, Reddy SN, Villanueva Meyer J, Mena I, Martin S, Hyman PE. Cisapride in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. An acute double blind cross over placebo controlled trial. *Gastroenterology* 1991; 101: 1564-1570.
 40. Dunbar F, Rode H, Haus M. *Medical intervention in children with chronic intestinal pseudo obstruction*. International Symposium on Pharmacotherapy of Gastrointestinal Motor Disorders. Adelaide, Australia. September 2-4, 1990 (abstract).
 41. Hyman PE, Napolitana JA, Diego A, Patel S, Flores AF, Grill MB et al. Antroduodenal manometry in the evaluation of chronic functional gastrointestinal symptoms. *Pediatrics* 1990; 86: 39-44.
 42. Hyman Peer, McDiarmid SV, Napolitano J, Abrams CE, Tomamasa T. Antroduodenal motility in children with chronic intestinal pseudo obstruction. *J Pediatr* 1988; 112: 899-905.
 43. Hyman PE, Di Lorenzo C, McAdams L, Flores AF, Tomomosa T, Garvey TQ. Predicting the clinical response to cisapride in children with chronic intestinal pseudo obstruction. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 832-836.
 44. Puntis JW, Booth IW, Buick R. Cisapride in neonatal short gut. *Lancet* 1986; 1: 108-109.
 45. Reid B, Berseth CL. *Using diagnostic duodenal manometro to predict success of two prokinetic agents in infants and children*. 9th Biennial Meeting of the American Motility Society. Traverse City, Michigan, USA. September 29 October 1, 1996.
 46. Rode H, Dunbar F, Melis J, Cywes S. Medical intervention in children with chronic intestinal pseudo obstruction. In: *Gastrointestinal Dysmotility: focus on cisapride*. Heading RD, Wood JD (eds). New York: Raven Press, 1992: 345.
 47. Santer R, Leung YK. Improvement of intestinal morphology during cisapride therapy in pseudo obstruction. *Gastroenterology* 1989; 96: A439.
 48. Persic VN, Kos R, Kokai G. Acute intestinal pseudo obstruction (Ogilvie's syndrome): The premonitory manifestations of ongoing rheumatoid arthritis. *Arch Gastroenterol* 1993; 12: 67-68.
 49. Mazloun BW, Barnes JB, Lee M. Cisapride as a successful treatment for acute intestinal pseudo obstruction. *South Med J* 1996; 89: 828-830.
 50. Murray RD, Ulysses B, Li K, Juhling McGlung H, Heitlinger L, Rehem D. Cisapride for intractable constipation in children: Observation from an open trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 503-508.
 51. Nurko S, García JA, Guerro V. Use of cisapride in the treatment of children with chronic intractable constipation. *Gastroenterology* 1991; 100: A476.
 52. Valcke R, Van Hollebeke J, De Praeter N, Samuel K. Cisapride in the treatment of children and infants with dyschezia and soiling. II *Progresso Medico* 1987; 43 (suppl 1) 1B1-1B5.
 53. Cadranel S. *Effect of cisapride in chronically constipated children*. 19th International Congress of Pediatrics. Paris France. July 22-28, 1989 (abstract).
 54. Staiano A, Cucchiara S, Andreotti MS, Minella R, Manzi G. Effect of cisapride on chronic idiopathic constipation in children. *Dig Dis Sci* 1991; 104: 733-736.
 55. Nurko S, García-Aranda JA, Worona LB, Zlochisty O. Cisapride for the treatment of constipation in children: A double-blind study. *J Pediatr* 2000; 136 (1): 35-40.
 56. Janssens G. Effect of cisapride in premature neonates at risk of pseudo obstruction. An open pilot study. *Acta Antwerpiensia* 1987; 4: 6-10.
 57. Melis K, Janssens G. Long-term use of cisapride in premature neonates. *Acta Gastroenterol Belg* 1990; LIII: 372-375.
 58. Vanderplas Y, Scare L, Lobe H. The effect of cisapride on gastric stasis and gastroesophageal reflux in premature infants. In: Johnson AG, Lux G. *Progress in the treatment of gastrointestinal motility disorders: The role of cisapride*. Amsterdam. *Excerpta Medica* 1989: 158-163.

59. Janssens G, Melis K, Vaerenberg M. Long-term use of cisapride in premature neonates of < 34 weeks gestacional age. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 1990; 11: 420-422.
60. Dutta U, Padhy AK, Ahuja V, Sharma MP. Double blind controlled trial of effect of cisapride on gastric emptying in diabetics. *Trop Gastroenterol* 1999; 20 (3): 116-119.
61. De la Fuente PJA, De la fuente RI. Utilidad de un procinético cisaprida en el tratamiento abortivo de la migraña. *Arch Neurocién (Mex)* 1997; 2: 29-34.
62. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou P et al. A critical appraisal of current management practices for infant regurgitation: recommendations from a working party. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 343-357.
63. Gerald K McEvoy. Miscellaneous drugs. In: Gerald K McEvoy (eds). *American Hospital Formulary Service Drug Information* 96. The American Society of Health-System, Pharmacists Inc; 1996; Ch 56: 40.
64. Angeli L, Zorzi G, Rumi V, Nardocci N, Mennini T. Transient paroxysmal dystonia in an infant possibly induced by cisapride. *Ital J Neurol Sci* 1996; 17: 157-159.
65. Botarro G, Rotolo N, Spina M, Azzaro F, Galletta C, Romano D et al. Efficacy of cisapride in infants with gastroesophageal reflux disease. *Ped Med Chir (Med Surg Ped)* 1993; 15: 141-144.
66. Boel M. *Case report of a cisapride treatment in a child under chronic anti epileptic treatment*. Data provided by Janssen Pharmaceutica.
67. Galivanes A, Allit Ph, Devlieger H, Eggermont E. *Cisapride induces cholestasis in the very low birth weight infant of postmenstrual age below 34 weeks*. 19th Annual Meeting of the Velgian Society or Pediatrics. Brussels, Belgium. March 15-16, 1991.
68. Ward RM, Lemons JA, Molteni RA. Cisapride: A survey of the frequency of use and adverse events in premature newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 469-472.
69. Hanson et al. (Editorial correspondence) *Journal of Pediatrics* 1997; 130: 164-165.
70. Davignon A, Rautaharju P, Boiselle E, Soumis F, Mégélas M, Choquette A. Normal ECG standards for infants and children. *Pediatric Cardiol* 1980; 1: 123-131.
71. Iturralde TP. *Arritmias cardiacas* 1997: 298-300.
72. Karjalaine J, Ciittasalo M, Manttari M, Manninen V. Relation between QT interval and heart rate from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of mean and a simple method to adjust QT interval values. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1547-1553.
73. Malik M. If Dr. Bazett had had a computer... Pacing. *Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1635-1639.
74. Kligfield P, Lax KG, Okin PM. QT interval-heart rate relation during exercise in normal men and women: Definition by linear regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1547-1555.
75. Sagie A, Larson MG, Golberg RJ, Bengston JR, Levy D. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 797-801.
76. Frunck Brentano C, Jaillon P. Rate corrected QT interval: Techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993; 72: 17B-22B.
77. Rautahaju PM, Davignon A, Soumis F, Boiselle E, Choquette A. Evolution of QRS-T relationship from birth to adolescence in frank-lead orthogonal electrocardiograms of 1492 normal children. *Circulation* 1979; 60: 196-204.
78. Schwartz PJ, Montemerlo M, Facchini M, Salice P, Rosti D, Poggio G, Giorgetti R. The QT interval throughout the first 6 months of life: a prospective study. *Circulation* 1982; 66: 496-501.
79. Ward OC. New familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964; 54: 103-106.
80. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54: 59-68.
81. Villian E, Levy M, Kachaner J, Garson A. Prolonged QT interval in neonates. Beginn, transient, or prolonged risk of sudden death. *Ani Heart J* 1992; 124: 194-197.
82. Wu JM, Wang JN, Lin CS, Lee WL, Wu MH. Long QT syndrome in children. *Acta Paediatrica Sinica* 1997; 38: 213-217.
83. Bedford TA, Rowbotham DJ. Cisapride drug interaction of clinical significance. *Drugs Safety* 1996; 15: 167-175.
84. Johnston A, Holt DW. Effect of grapefruit juice on blood cyclosporin concentration. *Lancet* 1995; 346: 122-123.
85. Kivisto KT, Liilja JJ, Backman JT, Neuvonen PJ. Repeated consumption of grapefruit juice considerably increases plasma concentrations of cisapride. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66 (5): 448-453.
86. Cheron G, Bernard F, Sallenave JR, Dupont C. Cisapride: absence of effects on cardiac rhythm. In: Heading RC, Wood JD (eds). *Gastrointestinal dysmotility: focus on cisapride*. New York: Raven Press, 1992: 327-328.
87. Levine A, Fogelman R, Sirota L, Zangen Z, Shamir R, Dinari G. QT interval in children and infants receiving cisapride. *Pediatrics* 1998; 101: E9.
88. Bernardini S, Semama DS, Huet F, Guyon JB. Effects of cisapride in QTc interval in neonates. *Arch Dis Child* 1997; 77: F241-F243.
89. Mark B, Lewin MD, Bryant RM, Fenrich AL, Grifka RG. Cisapride induced long QT interval. *Pediatrics* 1996; 128: 279-281.
90. Bedu A. Cisapride high dosage and long QT interval (editorial correspondence). *J Pediatrics* 1997; 130: 164.
91. Costalos C, Gounaris A, Varhalama E, Kokori F, Alexiou N, Katsarakis I. Effect of low-dose cisapride on gastric emptying and QTc interval in preterm infants. *Acta Paediatr* 2000; 89 (12): 1446-1448.
92. Ramirez-Mayans J, Garrido-García LM, Huerta-Tecanhuey A, Gutierrez-Castrellon P, Cervantes-Bustamante R et al. Cisapride and QTc interval in children. *Pediatrics* 2000; 106 (5): 1028-1030.
93. Benatar A, Feenstra A, Decraene T, Vandenplas Y. Effects of cisapride on corrected QT interval, heart rate, and rhythm in infants undergoing polysomnography. *Pediatrics* 2000; 106 (6): E85.
94. Khongphatthanayothin A, Lane J, Thomas D, Yen L, Chang D, Bubolz B. Effects of cisapride on QT interval in children. *J Pediatr* 1998; 133: 51-56.
95. Khoshoo V, Edell D, Clarke R. Effect of cisapride on the QT interval in infants with gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2000; 105 (2): E24.
96. Moss, Adams. *Heart disease in infants, children, and adolescents*. 5th ed. Baltimore, Philadelphia: Williams and Wilkins, 1995: 1558-1564.
97. Garson AJr. *The science and practice of pediatric cardiology*. 2nd ed. Baltimore, Philadelphia: Williams and Wilkins, 1997: 774.
98. Bran S, Murray WA, Hirsch IB, Palmer JP. Long QT syndrome during high dose cisapride. *Arch Int Med* 1995; 155: 765-768.
99. Zsolt O, Mac Donald LL, Peteers MA et al. Erythromycin induced cardiac toxicity. *Am J Cardiol* 1995; 75: 859-861.
100. Wysowsky DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 355: 290-291.
101. Woodard JJ, Woolf A. Spectrum of toxicity seen in cisapride poisoning. *J Toxicology* 1995; 33: 490.
102. Gitler B, Berger LS, Buffa SD. Torsades de Pointes induced by erythromycin. *Chest* 1994; 105: 368-372.
103. Walker AM, Sznecne P, Bianchi L et al. The risk of serious cardiac arrhythmias among cisapride users in United Kingdom and Canada. *Am J of Medicine* 1999; 107: 356-362.
104. Aman S, Wolfe SM. Cisapride and Torsade de Pointes. *Lancet* 1995; 345: 508.