

Análisis de los efectos adversos de la cisaprida*

Asociación Mexicana de Farmacología AC

Bol Nal Farmacovigilancia 2000; 1(1): 3-4

He creído de interés para los lectores transcribir el informe del 1^{er} Foro de farmacovigilancia, acerca de los efectos adversos de la cisaprida. Es pertinente recordar siempre la primera regla hipocrática al prescribir un medicamento: "Primero, no dañar".

El editor

Dados los diversos reportes emitidos por las Autoridades de Regulación Sanitaria de diversos países sobre la cardiotoxicidad inducida por la cisaprida, la Asociación Mexicana de Farmacología decidió organizar el Primer Foro Nacional de Farmacovigilancia, teniendo como tema a este fármaco, el cual es de amplio uso en nuestro país.

Estos reportes se iniciaron en Estados Unidos de América (EUA) por la FDA en 1996 y fueron ratificados en varias ocasiones, siendo la más actual en enero del 2000 (FDA Talk Paper T00-6). Hasta el momento se han emitido restricciones a su prescripción en casi toda la Unión Europea, EUA, Australia, Nueva Zelanda y Japón, entre otros países.

Reportes de muerte súbita en EUA (80 casos desde 1996) y en otros países, así como reportes de taquicardia, fibrilación ventricular, torsades de pointe y prolongación del intervalo QT asociados a la administración de cisaprida llamaron la atención de diversos centros de farmacovigilancia en el mundo. Estos efectos han sido observados en pacientes que además de la cisaprida estaban recibiendo otros medicamentos o bien que tenían una predisposición a la inducción de arritmias cardíacas.

La cisaprida es una benzamida substituida, con propiedades procinéticas importantes. Estas propiedades se han asociado a una actividad agonista sobre los receptores serotoninérgicos del tracto gastrointestinal, del tipo 5HT₄. Además, como otras benzamidas, la cisaprida presenta propiedades antagonistas sobre los receptores dopaminérgicos de tipo D₂, con efectos mínimos sobre los receptores 5HT₃. Su indicación principal ha sido en el tratamiento del reflujo gastroesofágico y en otros trastornos de la cinética gastrointestinal.

Estudios de biofísica en fibras cardíacas demostraron que la cisaprida tiene la propiedad intrínseca de bloquear las corrientes lentas repolarizantes de potasio, causa del alargamiento del intervalo QT, lo que puede desencadenar arritmias. Por otro lado, dado que la cisaprida es metabolizada a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y que este citocromo está involucrado en la biotransformación de un gran número de fármacos, la cisaprida presenta un amplio potencial de interacciones medicamentosas. Debe evitarse administrar cisaprida concomitantemente con inhibidores potentes del CYP3A4. Asimismo, ciertos alimentos como el jugo de toronja inhiben a este citocromo, por lo que incrementan la biodisponibilidad de la cisaprida. Existen reportes de una actividad reducida del CYP3A4 en la población mexicana, por lo que existe un mayor riesgo de interacción en estos pacientes.

Se debe también señalar que la cisaprida está contraindicada en pacientes cursando con desequilibrio hidroelectrolítico (vómito, diarrea, malnutrición, tratamiento con diuréticos, etc.), insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva, diabetes, falla orgánica múltiple y/o cáncer. Además, no se debe administrar cisaprida durante el embarazo ni la lactancia.

La cardiotoxicidad de la cisaprida debe de tomarse en cuenta, evaluando la relación riesgo/beneficio en cada paciente. La cisaprida no debe ser usada de manera indiscriminada ya que sus indicaciones son muy específicas. Existen otras opciones para un tratamiento procinético que son domperidona y metoclopramida, las cuales no presentan cardiotoxicidad. Debe señalarse que estas opciones no están exentas de efectos colaterales, pero estos son reversibles y, sobre todo, no llegan a ser leta-

les. Por lo tanto, la cisaprida sólo debe ser usada cuando el caso lo amerite.

Debe señalarse que si bien hay discrepancias entre las diversas agencias regulatorias en el mundo sobre las indicaciones y seguridad de la cisaprida, existe un consenso de no considerar a la cisaprida como un medicamento de primera elección, sino alternativo, cuando después de agotar las otras posibilidades terapéuticas, éstas no hayan tenido éxito.

Otro punto importante es el hecho que las indicaciones para prescribir (IPP's) por parte de los diferentes laboratorios que comercializan cisaprida en México no son homogéneas. Mientras que algunas IPP's indican claramente las indicaciones específicas, los medicamentos con los que hay riesgo de interacción y las poblaciones de pacientes con riesgo de toxicidad cardiovascular, otros laboratorios sólo dan información fragmentaria e incompleta, e incluso errónea. Se recomienda que todos los laboratorios den información completa, y científicamente válida, en sus IPP'S. Esto no debe limitarse al caso de la cisaprida, sino de todos los medicamentos que se comercializan en el país.

Las conclusiones del Foro pueden resumirse como sigue:

1. La cisaprida es un medicamento útil para algunas indicaciones clínicas, exclusivamente como procinético del tercio superior del tracto gastrointestinal. Sin embargo, dado que presenta un riesgo de cardiotoxicidad severa real, no debe de considerarse como producto de primera elección, sino, como fármaco alternativo en caso de falla terapéutica de otros tratamientos. Por lo anterior, debe evitarse su

uso indiscriminado en las alteraciones de la hipomotilidad gastrointestinal, quedando las indicaciones clínicas de la cisaprida restringidas a cuadros muy específicos, rebeldes y severos. Este fármaco debe emplearse de acuerdo a una cuidadosa consideración riesgo/beneficio. Su uso, puede resultar en cardiotoxicidad severa y/o letal, sobre todo en los pacientes más lábiles, como los niños y los ancianos o portadores de patología concurrente (diabéticos, cardiopatas, etc.).

2. Es muy conveniente que todos los laboratorios que comercializan cisaprida tengan una uniformidad en las IPP's. Las IPP's deben de reflejar claramente las indicaciones específicas de la cisaprida, así como las contraindicaciones y posibles riesgos. Las IPP's deben dar información veraz y científicamente comprobada. Se deben evitar indicaciones no válidas, tales como vómito en niños, etc. ya que el uso de cisaprida en estos casos puede resultar en toxicidad.
3. Es conveniente el que se tengan datos farmacocinéticos de la cisaprida en la población mexicana.

Nota adicional: En el comunicado de la FDA del 23 de marzo de 2000 (Talk Paper T00-14) se anuncia que la cisaprida ha sido retirada del mercado de los EUA en forma voluntaria por Janssen Pharmaceutica, dados los riesgos inaceptables que implica su prescripción.

La cisaprida, sin embargo, puede ser obtenida en los EUA mediante un programa de acceso limitado contactando directamente a Janssen Pharmaceutica Inc. (Titusville, NJ). Esta información está también disponible en el sitio de internet de Janssen Pharmaceutica.