



CISAPRIDE *retiro del mercado*

Cisapride

El cisapride es un medicamento utilizado en trastornos de la motilidad gastrointestinal que a diferencia de la metoclopramida y la domperidona, que aumentan la motilidad del estómago y el duodeno, el cisapride extiende también su acción sobre intestino grueso. Actúa promoviendo en forma indirecta la liberación de acetilcolina a nivel del plexo mientérico¹.

Situación en el Mundo

En Estados Unidos

El cisapride está disponible en EEUU desde 1993 para el tratamiento de trastornos de la motilidad gastrointestinal, tales como el síndrome de reflujo gastroesofágico y la pirosis nocturna.

Ya en 1995, el laboratorio productor (Janssen) agregó en el prospecto un alerta resaltado, destacando el riesgo de aparición de efectos adversos con su uso asociado con ciertos antibióticos y antimicóticos. Un estudio sistemático de los informes de efectos adversos mostró la existencia de arritmias ventriculares serias y a veces fatales asociadas con su uso, lo cual llevó a que la Food and Drug Administration (FDA) agregara más restricciones.

El 26 de junio de 1998, Janssen informó a los médicos en una carta que esta droga debía estar reservada para aquellos pacientes que no respondían a cambios de estilo de vida, antagonistas de receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones y se sugería que los médicos solicitaran un ECG antes de comenzar el tratamiento.

La nueva advertencia prohibía su uso combinado con una serie de 20 drogas: algunas podían afectar el metabolismo de cisapride y otros eran fármacos que alargaban el intervalo QT y podían aumentar su cardiotoxicidad². La FDA modificó el prospecto para incluir esta nueva información, principalmente para personas tratadas con otros productos o que tenían determinadas afecciones médicas subyacentes.³

Estas nuevas advertencias señalaban que el uso del medicamento estaba contraindicado en pacientes con afecciones tales como: insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia de órganos múltiples, enfermedad pulmonar obstructiva crónica que cause graves problemas respiratorios y cáncer avanzado.

Además, tampoco se debería administrar cisapride a pacientes con trastornos del equilibrio de electrolitos (hipokalemia o hipomagnesemia). Se debería interrumpir el medicamento si

no aliviaba la pirosis nocturna. Se especificaba además que conviene usar la dosis mínima eficaz y no administrar más de la dosis recomendada. También se aconsejaba dividir por la mitad la dosis diaria en pacientes con insuficiencia hepática^{4,5}.

La última revisión del prospecto se había realizado en enero de 2000 advirtiendo los riesgos de arritmias.

Hasta el 31 de diciembre de 1999 el uso de cisapride en los EEUU, se había asociado con 341 informes de anomalías del ritmo cardíaco incluyendo 80 muertes. La mayor parte de estos pacientes tomaban otra medicación o tenían algún padecimiento subyacente que aumentaba el riesgo de sufrir arritmias.

Finalmente, el pasado 23 de marzo de 2000, la FDA anunció la decisión de Janssen de retirar el Prepulsid® (cisapride) del mercado, fijando como fecha límite el 14 de julio, a fin de dar tiempo a médicos y pacientes de encontrar las alternativas terapéuticas adecuadas a la pirosis nocturna por reflujo gastroesofágico?

El 11 de Abril la ONG «Public Citizens Health Research Group» informó que obtuvo datos de la FDA sobre 23 muertes adicionales por arritmias cardíacas o muerte súbita, que se suman a las 80 informadas el 23 de marzo y pide la suspensión del producto en 2 semanas o su incorporación en la categoría de Investigational New Drug Exemption (IND), donde los pacientes que utilizarán el fármaco deberán haber probado otras alternativas, presentar un ECG y no tomar ninguna de las 41 drogas contraindicadas (esta medida se tomó con la fenformina en 1978, que luego de retirada ingresó como IND).⁶

Tal como se había anunciado se suspendió la comercialización el pasado 14 de Julio. Sin embargo, el laboratorio continúa distribuyendo cisapride para aquellos pacientes que presenten criterios clínicos definidos para ser incluidos en un protocolo.⁷



Situación en el Mundo

País	Agencia	Acciones	Reportes (Muertes)	Observaciones
Alemania ⁷	Instituto Federal para los Medicamentos (BfArM)	Suspensión por un año.	30 (5)	El BfArM sugirió hacer un la evaluación global de cisapride y emitir una decisión de la comisión europea.
Canadá ⁸	Agencia de Salud Canadiense (Health Canada)	Suspensión definitiva desde el 7/8/00	44 (10)	El Programa de Acceso a Medicamentos de la Agencia canadiense permite disponer del fármaco a aquellos pacientes sin alternativas terapéuticas.
Francia ⁷	Agencia Francesa de seguridad de los productos sanitarios (AFSSAPS)	Inclusión en lista 1 de sustancias tóxicas Restricción del uso a: 1- Adultos: gastroparesia (con demostración objetiva) 2- Recién nacidos, infantes y niños: reflujo gastroesofágico complicado o que ocasione trastornos del crecimiento.		Se enviaron notas a los profesionales en 1995, 1996 y 1997.
Inglaterra ⁹	Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM)	Suspensión hasta nuevo aviso a partir del 28/7/00		Previamente se había restringido el uso, pero debido a que se siguieron recibiendo informes de efectos adversos y uso no adecuado, se decidió la suspensión.
Irlanda ¹⁰	Comité de Medicamentos Irlandés (IMB)	Restricción de las indicaciones a la gastroparesis.		Debe usarse sólo bajo supervisión de especialistas hospitalarios.
España ¹¹	Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano (CSMH)	Restricción del uso ante el fracaso de alternativas en: a: Adultos: trastornos severos de la motilidad gastrointestinal (gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal) Niños: cuadros graves de reflujo gastroesofágico		El CSMH recomendó la inclusión del cisapride dentro de la categoría de Diagnóstico Hospitalario.

Situación en Argentina

En la Argentina se han tomado diversas medidas por parte de la ANMAT desde el año 1998 hasta julio de este año.

En 1998¹² se decide modificar el prospecto en razón de la posible aparición de alteraciones de la conducción cardíaca y a que estos efectos adversos aparecen cuando hay alteraciones preexistentes de la conducción cardíaca, cuando existen alteraciones electrolíticas (hipokalemia) y/o cuando las concentraciones plasmáticas de estas drogas son elevadas. Esto último puede ocurrir por el uso conjunto de drogas que

inhiben su metabolismo hepático y/o del uso de dosis superiores a las dosis máximas recomendadas.

El 28 de marzo de 2000 la ANMAT¹³ hace suya una advertencia difundida recientemente por la FDA y resuelve: 1. cambiar la condición de expendio del producto a venta bajo receta archivada 2. ampliar la información ya existente en los prospectos y 3. limitar las indicaciones al reflujo gastroesofágico que no responde a otras terapéuticas.

Estas acciones son llevadas a cabo y finalmente publicadas en el Boletín Oficial el 24 de Julio de 2000.¹⁴

La información del prospecto modificada por las disposiciones del ANMAT 5621/98 y 2525/00 se presenta en conjunto en el siguiente cuadro.



Nueva información contenida en el prospecto¹⁴

CONDICION DE VENTA: BAJO RECETA ARCHIVADA

INDICACIONES:

tratamiento sintomático del ardor epigástrico o pirosis debida a enfermedad por reflujo gastroesofágico.

ADVERTENCIAS:

Han sido reportadas arritmias cardíacas graves incluso taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsades de pointes y prolongación del QT en pacientes tratados con cisapride que ingieren conjuntamente drogas inhibidoras de las enzimas citocromo P450-3A4, estas (claritromicina, eritromicina, troleandomicina, nefazodone, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, indinavir y ritonavir) podrían aumentar las concentraciones sanguíneas de cisapride.

Además se han reportado QT prolongados, torsades de pointes (con síncope), paro cardíaco y muerte súbita en pacientes que no ingerían las drogas arriba mencionadas pero que presentaban situaciones predisponentes a arritmias:

- 1) Historia de intervalos QT prolongados en el ECG, insuficiencia renal, historia de arritmias ventriculares, enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones hidroelectrolíticas no corregidas (hipokalemia, hipomagnesemia y las producidas por diuréticos perdedores de potasio y/o insulina, deshidratación, malnutrición, etc.), insuficiencia respiratoria.
- 2) Medicación concomitante con reconocido efecto en cuanto a prolongación del QT y aumento del riesgo de aparición de arritmias: antiarrítmicos de clase I (quinidina, y procainamida), de clase III como el sotalol, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos (amitriptilina, maprotilina), antipsicóticos (fenotiazinas, serlindole), astemizol, bepridil, sparfloxavina y terolidina. En caso de insuficiencia hepática o renal, se recomienda administrar la mitad de la dosis.
- 3) Antiarrítmicos clase I (di-isopiramida) y clase II (amiodarona...), antipsicóticos (pimozida), antihistamínicos (terfenadina..)

- La coadministración de jugo de pomelo con cisapride aumenta la biodisponibilidad de cisapride, por lo tanto debe evitarse la administración concomitante.

- La aceleración del vaciamiento gástrico producida por cisapride puede modificar el grado de absorción de fármacos.

En el caso de fármacos que absorban en estómago se disminuirá la absorción, en cambio, si la absorción es en mayor proporción en el intestino delgado se aumentará la absorción de los mismos. (por ej., cimetidina, ranitidina).

En los pacientes con tratamiento anticoagulante oral puede producirse un leve aumento del tiempo de coagulación. Es recomendable determinar el tiempo de coagulación unos días después del comienzo y de la interrupción del tratamiento con cisapride para adaptar la dosis del anticoagulante si fuera necesario.

La coadministración de cisapride con anticolinérgicos tipo alcaloides de la belladona o dicitlomina puede disminuir los efectos de cisapride.

NO EXCEDER LAS DOSIS RECOMENDADAS

EFFECTOS ADVERSOS :

Se han reportado aisladamente efectos sobre el sistema nervioso central, como convulsiones y síntomas extrapiramidales.

CONTRAINDICACIONES

El uso concomitante oral o intravenoso de las siguientes drogas con cisapride puede conllevar a niveles sanguíneos elevados de cisapride y por lo tanto está contraindicado su uso con las siguientes drogas:

Antibióticos: eritromicina, claritromicina, troleandomicina.

Antidepresivos: nefazodone.

Antimicóticos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol.

Antivirales inhibidores de la proteasa: indinavir, ritonavir.

Cisapride se contraindica también en pacientes que presentan situaciones predisponentes a arritmias descritas en el ítem ADVERTENCIAS. Está contraindicado en pacientes con QT mayor de 450 mseg o con trastornos electrolíticos no corregidos.

Se contraindica su uso en niños prematuros (nacidos con edad gestacional menor a las 36 semanas), desde el nacimiento hasta los 3 meses después del día de nacimiento

USO EN PEDIATRIA

La seguridad y eficacia de cisapride no ha sido establecida en pediatría.

PRECAUCIONES:

Un ECG debe ser considerado periódicamente y antes de iniciar la terapia con cisapride. Cisapride no debe ser indicado en pacientes con QT prolongado de base, en aquellos pacientes con historia de torsades de pointes o en aquellos con síndrome de QT prolongado. Cisapride debe ser evitado en pacientes con disfunción del nodo sinusal; y en aquellos con bloqueo de 2(y 3(grado.

Productos con Tiazolidindionas en venta en Argentina^{14,15}.

CINACOL - (GADOR)

Composición:Cada comprimido contiene: cisapride 5 mg o 10 mg. Cada ml contiene: cisapride 5 mg. **Presentaciones:**

Env. con 30 comp. de 5 mg y 10 mg. Env. con 30ml (1ml=5mg).

CISAPRIDE ILAB - (INMUNOLAB)

Composición:Cada comprimido contiene: cisapride 5 y 10 mg. **Presentaciones:**Env. con 30 y 60 comp.



DIGENORMOTIL - (BALIARDA)

Composición: Comprimidos: cada comprimido ranurado contiene: cisapride 5 mg, 10mg. Gotas: cada ml contiene: cisapride 5 mg. **Presentaciones:** Comprimidos: env. con 20 comp. ran. Gotas: fco. gotero con 25 ml.

ETACRIL - (BETA)

Composición: Comprimidos 5mg: cada comprimido contiene: monohidrato de cisapride 5, 20 mg (equivalente a 5 mg de cisapride). Comprimidos 10mg: cada comprimido contiene: monohidrato de cisapride 10,40 mg (equivalente a 10 mg de cisapride). Gotas: cada 100 ml contiene: monohidrato de cisapride 520 mg (equivalente a 500 mg de cisapride). **Presentaciones:** Env. con 20 y 40 comp. de 5 y 10 mg. Env. gotas con 25ml.

GASTRIL ANTI-GAS - (SINTYAL)

Composición: Cada comprimido contiene: cisapride 10 mg, simeticona 200 mg, excipientes cs. Suspensión: cada 100 ml contiene: cisapride 1 g, simeticona (como emulsión al 30%) 20 g, excipientes csp 100 ml. Cada comprimido masticable contiene: cisapride 10 mg, simeticona 200 mg, excipientes cs. **Presentaciones:** Env. con 20 y 40 comp. Fco got. con 30 ml. Env. con 20 comp. masticables.

GASTRIMET - (RAFFO)

Composición: Cisapride 10 mg, dimeticona potenciada 200 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 y 40 comp. rec.

GASTRIMET ENZIMATICO - (RAFFO)

Composición: Cada comprimido contiene: pancreatina 6NF 133,4 mg, simeticona 200 mg, cisapride 5 mg. **Presentaciones:** Env. con 30 y 60 comp.

KINETIZINE - (CETUS)

Composición: Cada comprimido contiene: cisapride (como monohidrato) 5 mg y 10 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 comp. de 5 mg y 10 mg.

PREPULSID - (JANSSEN-CILAG)

Composición: Cada comprimido contiene: cisapride 5 mg, 10 mg y 20 mg. Cada mililitro de suspensión contiene: cisapride 1mg. **Presentaciones:** Env. con 20 y 60 comp. de 5 mg. Env. con 20 y 60 comp. de 10 mg. Env. con 100 ml de susp. oral con pipeta dosif.

PULSAR - (PHOENIX)

Composición: Cada comprimido contiene: cisapride 5 mg, excipientes autorizados cs. Gotas: cada ml de suspensión contiene: cisapride 5 mg, excipientes autorizados cs. **Presentaciones:** Env. con 20 y 40 comp. Gotas con 25 ml.

PULSAR ENZIMATICO - (PHOENIX)

Composición: Cada comprimido contiene: cisapride 5 mg, pancreatina 6NF 133,40 mg, simeticona 200 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 y 40 comp.

PULSAR FORTE - (PHOENIX)

Composición: Cada comprimido contiene: cisapride 10 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 y 40 comprimidos.

PULSAR PLUS - (PHOENIX)

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: cisapride 10 mg, simeticona 200 mg, ciclamato de sodio 0,1404 mg. Cada 100 ml de suspensión (gotas) contiene: cisapride 1g, simeticona 20 g, agua destilada, csp 100ml. Cada ml de suspensión (15 gotas) contiene: cisapride 10 mg, simeticona 200mg. **Presentaciones:** Env. con 20 y 40 comp. rec. Gotas: fco. got. con 30 ml de susp.

PULSAR REFLUX - (PHOENIX)

Composición: Cada comprimido contiene: cisapride 20 mg. **Presentaciones:** Env. con 20 y 40 comprimidos.

Bibliografía

- 1- Brunton L L Agentes affecting gastrointestinal water flux and motility. En: Hardman J G, Limbird L E. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 1996. 9th ed. Chap. 38 McGraw-Hill. New York
- 2- Anón. Cisapride. The Pink Sheet 1998;60 (27):5
- 3- Anón. Información Farmacológica. Rev Panam Salud Pública. 1998;4(4):279-280
- 4- Anón. Información Farmacológica. Rev Panam Salud Pública. 1999;5(1):48
- 5- FDA Talk paper Janssen Pharmaceutica Stops Marketing Cisapride In The US.. Marzo 23, 2000.
- 6- Wolfe S M, Barbehenn E, Sasich L, Lurie P, Leslie M (Public Citizen's Health Research Group). E-drug-digest. 2000; 1(88)
- 7- Anon. Update on Cisapride E-drug-digest 2000;1 (165)
- 8- Anon. Cisapride is being withdrawn in Canada. E-drug-digest. 2000; 1 (126)
- 9- Ferriman A. UK licence for cisapride suspended BMJ 2000; 321:259
- 10- Irish Medicines Board, Drug Safety Newsletter, Issue No. 8, September 1998, en WHO Pharmaceuticals Newsletter. 1998. 11 y 12.
- 11- Anón. Cisapride: Nuevas medidas reguladoras .PAM.2000; 235. En Farmacol Digest. 2000;153
- 12- ANMAT Disposición 5621/ 98
- 13- ANMAT Comunicado de Prensa 28-3-00
- 14- ANMAT Disposición 2525/00.
- 15- PR vademecum .Edición 2000. Editorial ECSA. Buenos Aires.
- 16- Agenda Farmacéutica Kairos. Febrero de 2000. Editorial ECSA. Buenos Aires.