

Medicamento al día

BOLETÍN INFORMATIVO DE LA COMISION DE FARMACIA Y
TERAPEUTICA

Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

Nº 24 Mayo 2000

Comisión de Farmacia y Terapéutica

Joan Serra, Francesc Puigventós,
Lucío Pallarés, Manuel Tomás , Carlos
Gutierrez , Ferràn Barbé , M^a Ant.
Barroso , Maria Leyes , José Luis Olea,
Carmen Jiménez , Ana Escrivá,
Andrés Novo , Guillermo Hernández ,
Luis Ciria.

Contenido

Farmacovigilancia ¿Cuándo debe
cumplimentarse la tarjeta amarilla ? ¿Como se
cumplimenta la Tarjeta Amarilla ? pág 1

Cisaprida: Retirada de la Guía
Farmacoterapéutica del Hospital. pág 3

Farmacovigilancia

¿Cuándo debe cumplimentarse la Tarjeta Amarilla?

Preferentemente deben notificarse las siguientes sospechas de reacciones adversas a medicamentos:

LAS REACCIONES GRAVES . Es decir que: sean mortales, pongan en peligro la vida del paciente, provoquen ingreso hospitalario, alarguen la estancia hospitalaria, provoquen baja laboral o escolar, den lugar a efectos irreversibles, las malformaciones congénitas

LAS REACCIONES A FARMACOS RECIENTEMENTE INTRODUCIDOS EN EL MERCADO. Son los comercializados en los últimos 5 años, aunque la reacción sea conocida y esté descrita en su informe técnico

LAS REACCIONES INESPERADAS O POCO CONOCIDAS. Es decir las no descritas en el informe técnico del medicamento.

¿ Como se cumplimenta la Tarjeta Amarilla ?

En el mismo impreso normalizado se exponen los puntos más importantes a tener en cuenta : Se notifica en primera línea el fármaco que se considera más sospechoso de haber producido la reacción adversa, o bien poner un asterisco junto al nombre de los medicamentos sospechosos, si se piensa que hay más de uno. Hacer constar el nº de Historia Clínica del paciente.

Es importante no dejar de notificar por desconocer una parte de la información. El sistema de notificación espontáneo se

basa más en la cantidad que en la calidad.
Una notificación individual que no se vea confirmada notificaciones posteriores posiblemente sea debida a que la reacción

tiene una causa alternativa, permanecerá en las bases de datos pero no disparará los sistemas de alerta.

Forma de actuar:

Sospecha de REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO:

Redactar----> TARJETA AMARILLA

Enviarla al:

Centre regional de Farmacovigilància de les Illes Balears:

Podeis notificar por:

Correo: c/la Rambla dels Ducs de Palma, 18, 07003 Palma

Fax 971 17 69 47

Tel 971 17 69 33

E-mail mrigo@dgsanita.caib.es msvazquez@dgsanita.caib.es

Apoyo técnico:

Servei de Farmàcia Hospital Son Dureta:

Se dispone de: -->Impresos -->Información -->Ayuda a la redacción -->Ayuda al envío

Forma de conectar:

Tel: 77225; 75908

E-mail: insafar@hsd.es

Notas internas: hoja unidosis

Directamente: Servei Farmàcia, Edificio A planta sótano

CISAPRIDA:

Retirada de la Guía Farmacoterapéutica del Hospital

Nota del Servicio de Farmacia redactada en colaboración con el Servicio de Digestivo del hospital

22-5-2000

La Comisión de Farmacia y Terapéutica de HSD (Mayo 2000) ha retirado de la Guía Farmacoterapéutica el medicamento **Cisaprida** (Nombres comerciales: PREPULSID; ARCASIN).

1 ARRITMIAS CARDIACAS POR CISAPRIDA

2. ALTERNATIVAS AL USO DE CISAPRIDA EN EL HOSPITAL. RESUMEN

3. PROGRAMA DE EQUIVALENTES TERAPEUTICOS

4. EVALUACION DE ALTERNATIVAS

5. REFERENCIAS

6. NOTA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DELMEDICAMENTO

1. ARRITMIAS CARDIACAS POR CISAPRIDA

Cisaprida se ha asociado con 341 casos de arritmias cardiacas y 80 casos de muerte hasta el 31 de diciembre 1999 . La mayoría de casos se presentaron en pacientes que tomaban además otros medicamentos o que presentaban condiciones de riesgo de arritmias. El 23 de Marzo del 2000, el laboratorio fabricante (Janssen) anunció su retirada del mercado americano. La *Agencia Española del Medicamento* ha difundido una nota (ver anexo 1) en la que estima conveniente recordar a todos los médicos prescriptores la necesidad de respetar cuidadosamente las condiciones autorizadas de uso del producto que se recogen en la ficha técnica. De entre los cambios introducidos, destacan los siguientes:

- *la disfunción del nodo sinusal y los antecedentes familiares de muerte súbita se consideran factores de riesgo para la aparición de arritmias cardíacas.*
- *el vómito persistente y/o diarrea son factores desencadenantes de alteraciones en el equilibrio electrolítico y por tanto de riesgo para la aparición de arritmias cardíacas.*
- *es necesario realizar un electrocardiograma, junto con la determinación de niveles séricos de electrolitos y de funcionalidad renal,*

antes de administrar cisaprida a pacientes en los que se haya confirmado, o se sospeche, la existencia de factores de riesgo

2. ALTERNATIVAS AL USO DE CISAPRIDA EN EL HOSPITAL. RESUMEN

Resumen:

	Tratamiento elección	Papel de los Procinéticos
Reflujo Gastroesofágico o adultos.	Usar IBP. Como alternativa anti-H2.	Son poco eficaces: Puede emplearse Metoclopramida
Dispepsia	Antiácidos, antiH-2, IBP.	Si se usan procinéticos, pueden emplearse : Metoclopramida, Domperidona
Ileo postquirúrgico	Los fármacos son poco eficaces	Los procinéticos juegan un rol menor: Puede emplearse Metoclopramida
Niños. Reflujo Gastroesofágico y otros.	Cisaprida a dosis estrictas.	No usar en prematuros. Alerta interacciones y pacientes de riesgo cardiaco

IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones (Omeprazol y otros). AntiH2: Antihistamínicos anti H2 (Ranitidina y otros).

3.PROGRAMA DE EQUIVALENTES TERAPEUTICOS (Junio 2000)

Alternativas al uso de procinéticos no incluidos en el hospital. Sustituciones recomendadas en pacientes que ingresan con un tratamiento de Domperidona, Cisaprida, Cleboprida, Cinitaprida.

A04A2A-Ortopramidas solas

MEDICAMENTO O NO GUIA	SUSTITUIR POR
Domperidona oral (<i>Motilium</i>) 10mg/8h	Metoclopramida oral (<i>Primperan</i>) 10mg/8h Nota: Domperidona es similar en eficacia a metoclopramida, pero no atraviesa la Barrera Hematoencefálica y presenta menos efectos extrapiramidales. En los pacientes pediátricos y del servicio de neurología se recomienda seguir con el mismo tratamiento. Ref: Micromedex 1974-1999.
Cisaprida (<i>Prepulsid, Arcasin</i>) 5-10 mg oral /6-8h Cisaprida se ha asociado con 341 casos de arritmias cardiacas y 80 casos de muerte hasta el 31 de diciembre 1999. El laboratorio fabricante (Janssen) anunció su retirada del mercado americano (23-3-2000). La Agencia Española del Medicamento ha difundido una nota recordando (12-4 2000):	Metoclopramida oral (<i>Primperan</i>) 10 mg oral /8h ALTERNATIVAS EN ADULTOS: Omeprazol, Ranitidina. -Para enfermedad reflujo gastrointestinal grave considerar inhibidores bomba de protones (Omeprazol u otros) , si reflujo gastroesofágico moderado emplear Anti-h ₂ (Ranitidina u otros) y antiácidos. <i>Referencias: -DeVault KR et al: Am J Gastroenterol 1999.-Freundrick Am et al . Formulary, 1999. -Thompson Js et al: Am J Surg 1999, -Katz Po : Am J Gastroenterol 1999,</i> -Para ileus, considerar

-la disfunción del nodo sinusal y los antecedentes familiares de muerte súbita se consideran factores de riesgo. -el vómito persistente y/o diarrea son factores desencadenantes de alteraciones en el equilibrio electrolítico y por tanto de riesgo para la aparición de arritmias cardiacas. -es necesario realizar un electro - cardiograma, junto con la determinación de niveles séricos de electrolitos y de funcionalidad renal, antes de administrar cisaprida a pacientes en los que se haya confirmado, o se sospeche, la existencia de factores de riesgo	Metoclopramida. <i>Referencia: Thompson Js et al: Am J Surg 1999.</i> ALTERNATIVAS EN PEDIATRIA: Ranitidina. A no ser estrictamente necesario no se debe utilizar cisaprida en niños prematuros (nacidos con una edad gestacional de menos de 36 semanas) desde el día del nacimiento hasta tres meses después del día del parto. Ser estricto con la dosificación: 0,8 mg/Kg/día en cuatro dosis , como máximo 0,2 mg/Kg cada una. Monitorizar electro. (<i>Nota Agencia Española del Medicamento Abril 2000</i>). En niños considerar emplear Ranitidina 2mg/kg/12h, <i>Ref: Clin Mayo 1998 ; Reynolds M Drug Consults 1999 Micromedex-inc</i>
Cleboprida (<i>Cleboril</i>) 0,5 mg oral /8h	Metoclopramida oral (<i>Primperan</i>) 10 mg oral /8h. Ver nota cuadro anterior
Cinitaprida oral (<i>Blaston, Cidine</i>) 1mg/8h	Metoclopramida oral (<i>Primperan</i>) 10 mg oral /8h Ver nota cuadro anteriores

4. EVALUACION DE ALTERNATIVAS

Los agentes procinéticos de los que existe mayor información son: Metoclopramida; Domperidona y Cisaprida

Lugar de actuación Lugar de actuación de Domperidona ,Metoclopramida y Cisaprida (

Barone JA 1999) (Thompson Js 1999)

	Domperidona	Metoclopramida	Cisaprida
Gatillo quimiorreceptor SNC	+	+	0
Ganglio basal SNC	0	+	0
Esófago	+-	++	++
Estómago, duodeno	+	++	+
Colon	0	+-	+

Efectos secundarios:

Metoclopramida puede dar lugar a efectos extrapiramidales. Domperidona atraviesa menos la barrera hematoencefálica y tienen menos efectos centrales. Cisaprida puede producir arritmias cardiacas como se ha comentado.

INDICACIONES CLINICAS

Reflujo Gastroesofágico adultos.

- La supresión ácida es la terapia principal. Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) producen un rápido alivio sintomático y curan la esofagitis en un alto porcentaje de pacientes. Los Antihistamínicos anti H2 (AntiH2) dados en dosis divididas ha sido usados y son efectivos en muchos pacientes con reflujo gastroesofágico menos severo. En algunos estudios comparativos la eficacia de placebo, antiH2 y IBP es la siguiente (Guía actualizada. DeVault 1999):

- Alivio sintomático Placebo:24 %, antiH2:60 % y IBP: 83 % .

- Curación: Placebo:24 %, AntiH2: 50 % y IBP: 78%

- Cisaprida y metoclopramida tiene una eficacia similar a las dosis estandar de Anti H-2. (Guía actualizada. DeVault 1999)

- Cisaprida y Anti H-2 presentan una eficacia similar en moderada o leve esofagitis. Se recomienda empezar con antiácido o Anti H2, si persiste pasar a Inhibidores bomba protones o Cisaprida+AntiH2. (Katz PO 1999).

- Cisaprida es tan eficaz como anti H-2 en mejora esofagitis y en mantenimiento.. Metoclopramida parece que mejora síntomas

pero no sana la esofagitis, no mejora peristaltismo. (Thompson 1999)

-IBP debe ser la alternativa de tratamiento en casos en que anti H2 ha fallado (Frendrik AM 1999)

Dispepsia.

Alternativas contempladas: Antiácidos, antiH-2, IBP, procinéticos (Metoclopramida, cisaprida, domperidona). (Diypepsia working group, 1999)

Ileo postquirúrgico.

- En el ileo no complicado la motilidad gastrointestinal se restablece dentro de los tres primeros días. Los agentes procinéticos ocupan un rol menor o ninguno para reducir la duración del ileo posquirúrgico. No hay datos que apoyen el empleo de metoclopramida. Solo un estudio de tres objetivó beneficios con el uso de Cisaprida. El papel de lo agentes procinéticos es muy limitado.(Bungard TJ et al, 1999).

-Tanto metoclopramida como cisaprida se ha visto que acortan la duración del ileus prolongado (Thompson 1999)

Niños. Reflujo Gastroesofágico y otros.

-Metoclopramida, no útil, Domperidona datos insuficientes. Cisaprida sí cuando esta indicado. Dosis de Cisaprida limitada a 0,8mg/Kg/d en 3-4 dosis , no superar 20 mg cuatro veces al día.(Shulman 1999)

-La evidencia de eficacia es menor con Metoclopramida o Domperidona que con Cisaprida, se considera cisaprida de primera elección. Cisaprida es eficaz y segura. (Vandeplanas Y et al 1999). Regurgitación y reflujo: Cisaprida de elección a 0,8 mg/Kg/día. Reflujo gastroesofágico hasta 40 mg /día (Vandeplanas Y et al 1999)

- A no ser estrictamente necesario no se debe utilizar cisaprida en niños prematuros (nacidos con una edad gestacional de menos de 36 semanas) desde el día del nacimiento hasta tres meses después del día del parto. Dosis 0,8mg/Kg/día en cuatro dosis , como máximo 0,2 mg/Kg cada una. Monitorizar electro. (Nota Agencia Española del Medicamento Abril 2000)

-Reflujo gastroesofágico: Empezar con Ranitidina 2 mg/Kg dos veces al dia o Cimetidina 10 mg/kg 4 veces al dia. (Drug Consults Miicromedex revisado 6/99: Cisapride therapy for gastroesophageal reflux),

5. REFERENCIAS

DeVault KR et al: Update guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 1999, 94,6: 1434-42.

Frendrick Am et al . Gastroesophagal reflux, therapy considerations after failure of low-dose, nonprescription H2. Formulary, 1999, 34:234-48

Thompson Js et al: Prokinetic agents in the surgical patients. Am J Surg 1999, 177:508-14

Dyypepsia working group: Diagnosis and management of dyspepsia, clinical guideline. SAMJ 1999, 89,8: 897-9)06

Barone JA: Domperidone. Ann Pharmacother 1999, 33,4: 429-40.

Bungard TJ et al: Prokinetic agents for the treatment of postoperative ileus in adults , a review of the literature. Pharmacotherapy 1999, 19,4 :416-23

Katz Po : Treatment of gastroesophageal reflux disease, use of algorithms to aid in management. Am J Gastroenterol 1999, 94 (suppl.), S3-S10

Vandepalnas Y et al: The role of cisapride in the tratment of pediatric gastroesophagel reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999, 28:518-28

Shulman RJ : The use of cisapride in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999, 28,5:529-33

6. NOTA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DELMEDICAMENTO

Anexo 1

La Agencia Española del Medicamento (AEM), de forma coordinada con el resto de Agencias Europeas de control de medicamentos, ha iniciado un proceso de re-evaluación del balance beneficio-riesgo de cisaprida.

Como ya es conocido, cisaprida se asocia de forma infrecuente con casos de prolongación del intervalo QT, desembocando algunos de ellos en la aparición de arritmias ventriculares, potencialmente fatales. Al objeto de prevenir o minimizar este riesgo, el uso de cisaprida está contraindicado en:

- *Los pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que prolongan per se el intervalo QT o que son inhibidores del metabolismo hepático de cisaprida (inhibidores del isoenzima CYP3A4).*
- *Los pacientes cuya situación clínica basal predispone a la aparición de arritmias cardíacas (incluyendo prolongación del intervalo QTc mayor de 450ms, bradicardia clínicamente significativa, alteraciones electrolíticas).*

*A este respecto, y a la espera de concluir la evaluación antes indicada, la AEM estima conveniente recordar a todos los médicos prescriptores la **necesidad de respetar cuidadosamente las condiciones autorizadas de uso del producto que se recogen en la ficha técnica.***

Con la intención de suministrar la información más completa posible se ha ampliado la información de la ficha técnica. De entre los cambios introducidos, destacan los siguientes:

- *la disfunción del nodo sinusal y los antecedentes familiares de muerte súbita se consideran factores de riesgo para la aparición de arritmias cardíacas.*
- *el vómito persistente y/o diarrea son factores desencadenantes de alteraciones en el equilibrio electrolítico y por tanto de riesgo para la aparición de arritmias cardíacas.*
- *Es necesario realizar un electrocardiograma, junto con la determinación de niveles séricos de electrolitos y de funcionalidad renal, antes de administrar cisaprida a pacientes en los que se haya confirmado, o se sospeche, la existencia de factores de riesgo para la aparición de arritmias y se considere necesario este tratamiento. La ficha técnica enumera todos los factores que se consideran de riesgo.*

Se adjuntan en el anexo los apartados de la ficha técnica de Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones especiales de empleo e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Por último, se recuerda que, al igual que para cualquier otro fármaco comercializado, toda sospecha de reacción adversa detectada en el

transcurso de un tratamiento con cisaprida debe ser puesta en conocimiento del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Los cambios introducidos en la ficha técnica afectan a todas las especialidades farmacéuticas (EF) autorizadas en España en cuya composición entra a formar parte el principio activo cisaprida; dichas EF son: **Prepulsid** (Janssen-Cilag S.A.), **Arcasin** (Dr Esteve S.A.), **Fisiogastrol** (Salvat), **Kelosal** (Ipsen Pharma), **Kinet** (Solvay-Farma, S.A.), **Trautil** (Cepa) y **Cisaprida Merck** (Merck Farma y Química S.A.).

Anexo.- Información de los apartados Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones especiales de Empleo e Interacciones de la ficha técnica

4.3. Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a cisaprida.
- El uso concomitante, oral o parenteral, de potentes fármacos inhibidores del CYP3A4

(ver "Interacciones") entre los que se incluyen:

- antifúngicos azólicos;
- antibióticos macrólidos;
- VIH inhibidores de la proteasa;
- nefazodona.
- Prolongación del intervalo QT ($QT_c > 450\text{ms}$), síndrome de QT congénito o aquellas situaciones clínicas que supongan un riesgo añadido tales como:
 - bradicardia clínicamente significativa el uso concomitante de fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT, entre los que se incluyen [ciertos antiarrítmicos, como los de la clase IA (tales como quinidina, disopiramida y procainamida) y Clase III (tales como amiodarona y sotalol); antidepresivos tricíclicos; ciertos antidepresivos tetracíclicos (tales como maprotilina); ciertos medicamentos antipsicóticos (tales como fenotiazinas y pimozida); ciertos antihistamínicos (tales como astemizol y terfenadina); bepridil, halofantrina y esparfloxacino],
- alteraciones electrolíticas, particularmente

hipomagnesemia o hipopotasemia.

A no ser que sea estrictamente necesario, no se debe de utilizar cisaprida en niños prematuros (nacidos con una edad gestacional de menos de 36 semanas), desde el día del nacimiento (día 0) hasta tres meses después del día del parto.

4.4. Advertencias y Precauciones especiales de empleo:

- Se debe de tener precaución en aquellos pacientes en que un aumento de la motilidad gastrointestinal pueda ser perjudicial.
- En los pacientes con insuficiencia renal o hepática, se recomienda disminuir la dosis diaria a la mitad.
- En ancianos, los niveles plasmáticos en el punto de equilibrio, son generalmente mayores, debido a una prolongación moderada de la semivida de eliminación. Las dosis terapéuticas, no obstante, son similares a las usadas con pacientes más jóvenes.
- Deben sopesarse cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos potenciales antes de administrar cisaprida a pacientes con, o con sospecha de tener, los siguientes factores de riesgo de arritmia cardíaca: historial de arritmia cardíaca significativa (incluyendo arritmia ventricular grave, segundo o tercer grado de bloqueo auriculoventricular, disfunción del nodo sinusal, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica), historial familiar de muerte repentina, insuficiencia renal (particularmente cuando los pacientes están sometidos a diálisis crónica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa e insuficiencia respiratoria, factores de riesgo de trastornos electrolíticos, tales como la administración de diuréticos "no ahorradores de potasio", en asociación con la administración de insulina en episodios agudos o en pacientes con vómitos y/o diarreas persistentes.
- En todos estos pacientes, como parte de la evaluación, deberá realizarse un ECG, una valoración de los electrolitos séricos (potasio y magnesio) y de la función renal, no debiéndose administrar cisaprida en pacientes con un intervalo QT_c mayor de 450msec o con trastornos electrolíticos. En los demás casos en los que se decida utilizar

cisaprida, se realizará bajo la apropiada supervisión médica.

No se debe de utilizar cisaprida en niños prematuros (nacidos con una edad gestacional de menos de 36 semanas), desde el día del nacimiento (día 0) hasta tres meses después del día del parto. Si su utilización es estrictamente necesaria, se realizará a una dosis máxima de 0,8 mg/día, repartida en varias tomas, cada una de ellas \leq 0,2 mg/kg. Así mismo, se realizará una monitorización electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento y durante las 48 horas siguientes al comienzo del mismo

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La aceleración del vaciamiento gástrico producida por cisaprida puede afectar al grado de absorción de fármacos. Puede disminuirse la absorción de fármacos en el estómago, mientras que puede aumentarse la absorción a nivel de intestino delgado (p. ej. benzodiazepinas, anticoagulantes, paracetamol, antagonistas H₂).

En pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes puede producirse un ligero aumento del tiempo de coagulación, por lo que es recomendable determinar el mismo, durante los primeros días después del comienzo y la interrupción del tratamiento con cisaprida, para adaptar la dosis de anticoagulante si fuera necesario.

Cisaprida® puede acelerar los efectos sedativos de las benzodiazepinas y el alcohol.

Los medicamentos anticolinérgicos pueden neutralizar los efectos de Cisaprida® sobre la motilidad gastrointestinal.

En el caso de fármacos que requieran ajuste de dosis, podría ser útil monitorizar los niveles plasmáticos de los mismos, cuando se administran simultáneamente con Cisaprida®.

La principal vía metabólica de cisaprida es a través del CYP3A4. El uso concomitante, oral o parenteral, de fármacos que inhiben significativamente estas enzimas podría dar como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de cisaprida y podría aumentar el riesgo de una prolongación del QT y arritmia cardíaca incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, "torsade de pointes". Por tanto, el uso de tales fármacos está contraindicado. Se incluyen los siguientes ejemplos:

- *Azoles antifúngicos tales como ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol;*

- *Antibióticos macrólidos como, eritromicina, claritromicina o troleandomicina;*
- *VIH inhibidores de la proteasa – estudios in vitro sugieren que ritonavir y indinavir son inhibidores potentes del CYP3A4, mientras que saquinavir es solamente un inhibidor ligero;*
- *Nefazodona.*

También están contraindicados aquellos fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Algunos ejemplos incluyen ciertos antiarrítmicos, como los de la clase IA (tales como quinidina, disopiramida y procainamida) y Clase III (tales como amiodarona y sotalol); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina); ciertos antidepresivos tetracíclicos (tales como maprotilina); ciertos medicamentos antipsicóticos (tales como fenotiazinas y pimozida); ciertos antihistamínicos (tales como astemizol y terfenadina); bepridil, halofantrina y esparfloxacino.

La coadministración de zumo de pomelo con cisaprida aumenta la biodisponibilidad de cisaprida y por tanto se debe de evitar su uso concomitante.

La cimetidina causa un ligero incremento de los niveles plasmáticos de cisaprida que se consideran clínicamente irrelevantes