

Efectos de la cisaprida sobre el intervalo QT en niños

Amalia Tamariz-Martel Moreno^a, Antonio Baño Rodrigo^a, Marciano Sánchez Bayle^b, Cristina Montero Luis^a, María D. Acuña Quirós^c y Julia Cano Fernández^d

^aSección de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

^bUnidad de Epidemiología Clínica. Hospital Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

^cSección de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

^dSección de Lactantes. Hospital Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Se valoró de forma prospectiva el efecto en el intervalo QT corregido (QTc) del tratamiento con cisaprida en niños.

Desde octubre de 2000 a marzo de 2003, se realizó un electrocardiograma (ECG) basal y otro a los 15 días de tratamiento con cisaprida (0,2 mg/kg/dosis, 3-4 veces/día) a 175 niños (edad entre 1,5 meses y 16,8 años). Además, se realizó un único ECG postratamiento a 24 niños (edad entre 1,5 meses y 15,8 años).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el intervalo QTc medio basal ($0,390 \pm 0,018$ s) y postratamiento ($0,391 \pm 0,018$ s). En los enfermos con un único ECG postratamiento, el intervalo QTc medio fue de $0,399 \pm 0,018$ s. En ningún caso el intervalo QTc superó los 0,450 s.

Según nuestra experiencia, la utilización de cisaprida en dosis terapéuticas en niños sin factores de riesgo asociados no prolonga significativamente el intervalo QTc.

Palabras clave: *Cisaprida. Niños. Intervalo QT. Arritmia. Taquicardia.*

Effects of Cisapride on QT Interval in Children

This prospective study evaluated the effects of cisapride on corrected QT interval (QTc) in infants and children.

From October 2000 to March 2003 two electrocardiograms (ECG) were obtained for 175 children (ranging in age from 1.5 months to 16.8 years), before and after 15 days of treatment with cisapride (0.2 mg/kg/dose, 3-4 times/day). A single posttreatment ECG was also obtained for 24 patients (ranging in age from 1.5 month to 15.8 years).

No statistically significant differences were found between the mean QTc interval before ($0.390 [0.018$ s]) and after treatment ($0.391 [0.018$ s]). In patients for whom only a posttreatment ECG recording was performed, mean QTc interval was $0.399 (0.018$ s). The QTc interval was never longer than 0.450 s in any of the children.

In our experience the use of cisapride at therapeutic doses in infants and children who have no associated risk factors does not significantly prolong QTc interval.

Key words: *Cisapride. Children. QT interval. Arrhythmia. Tachycardia.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Europea de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica (ESPGHAN) recomienda la utilización de cisaprida como fármaco de elección en el reflujo gastroesofágico crónico y persistente en lactantes y en niños cuya sintomatología subsista tras realizar tratamiento dietético y postural¹.

Correspondencia: Dra. A. Tamariz-Martel Moreno. Sección de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España. Correo electrónico: amtamariz@yahoo.es

Recibido el 4 de junio de 2003.

Aceptado para su publicación el 27 de octubre de 2003.

La seguridad de su utilización comenzó a cuestionarse con la publicación, en 1995, del primer caso de prolongación del intervalo QT corregido (QTc) y la aparición de arritmias ventriculares con la administración de dosis elevadas del fármaco en un adulto². Un año después, Lewin et al³ describieron el primer caso pediátrico. En Estados Unidos, en abril de 2000, la Food and Drug Administration (FDA) y el fabricante retiraron el fármaco del mercado, autorizándolo exclusivamente en un programa de investigación⁴. En julio de 2000, la Agencia Española del Medicamento restringió su uso, calificándolo como fármaco de «diagnóstico hospitalario» y aconsejando la realización de un electrocardiograma (ECG) y la determinación de

TABLA 1. Características de los niños estudiados

	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Niños en los que se realizó ECG basal y postratamiento (n)	175	175	174	169	169
Media	3,62	17,487	91,47	101,31	55,60
Mínimo	0,13	2,440	50,00	55,00	29,00
Máximo	16,81	113,500	168,50	131,00	99,00
Desviación típica	4,02	16,222	29,99	13,08	10,39
Niños en los que se realizó únicamente ECG postratamiento (n)	24	22	22	19	19
Media	1,84	11,712	76,66	100,00	51,89
Mínimo	0,10	4,050	55,00	82,00	27,00
Máximo	15,77	64,200	165,60	115,00	75,00
Desviación típica	3,70	13,231	27,25	9,36	12,70

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; ECG: electrocardiograma.

electrolitos en suero y parámetros de función renal antes de su administración⁵.

A partir de esa fecha, iniciamos en nuestro centro un estudio prospectivo con el doble objetivo de detectar la posible prolongación del intervalo QTc al administrar cisaprida en dosis terapéuticas a lactantes y niños mayores, y de comprobar la seguridad de su utilización en nuestros enfermos.

PACIENTES Y MÉTODO

Desde octubre de 2000 a marzo de 2003 se remitió a nuestra consulta, desde los servicios de lactantes, gastroenterología y neumología, a todos los niños en los que se iba a iniciar tratamiento con cisaprida o los que estaban tomando ya el fármaco, para control electrocardiográfico del intervalo QTc. Ninguno de los pacientes que entraron en el estudio estaba tomando fármacos que interfirieran con el metabolismo hepático de cisa-

prida. Se realizó un ECG de 12 derivaciones (velocidad del papel de 25 mm/s) antes de la administración del medicamento, y otro 15 días después (media, 17,6 días; moda, 14 días; desviación típica, 5,8 días). Se realizaron dos copias de cada ECG: la primera se utilizó para remitir información a los servicios de referencia, y la segunda para informar de la frecuencia cardíaca y el intervalo QT sin conocer si el paciente estaba tomando la medicación o no. Todas las medidas fueron realizadas por el mismo investigador (ATM). Se midieron los intervalos RR y QT en 3 latidos consecutivos, anotando los valores medios, y se calculó el intervalo QTc de acuerdo con la fórmula de Bazget ($QTc = QT/\sqrt{R-R}$). Según los datos de la bibliografía, el intervalo QTc se consideró normal si era $\leq 0,450 s^6$.

Los datos fueron tratados con el programa estadístico SPSS para Windows versión 9.0.1. Se comprobó que la distribución de los valores obtenidos se ajustaba a una distribución normal con el test no paramétrico de

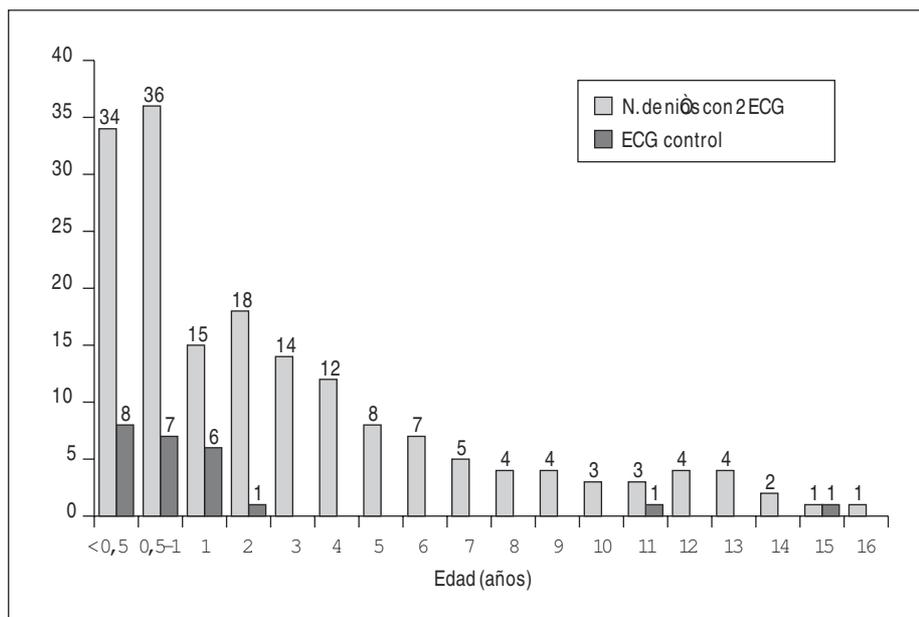


Fig. 1. Distribución de los niños por edad.

Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de las variables se empleó el test de la t de Student para datos apareados.

RESULTADOS

Durante los 2 años y medio que duró el estudio se remitió a nuestra sección un total de 253 niños. Se efectuaron 2 ECG (pre y postratamiento) a un total de 175 niños (95 varones, 80 mujeres). Se realizó un único ECG postratamiento a 24 pacientes (14 varones, 10 mujeres) que ya estaban tomando cisaprida.

No entraron en el análisis 54 niños por conservarse únicamente la copia del ECG basal, por realizarse el ECG postratamiento en el centro de salud o en el hospital de referencia, o porque el médico responsable decidió utilizar otro fármaco procinético.

En la tabla 1 se presentan las características de la población de niños estudiados. En la figura 1 se muestra la distribución de los niños por edades.

En los pacientes en los que se realizaron ambos ECG, basal y postratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el intervalo QT o QTc antes y después de la administración del fármaco. Los valores obtenidos, así como los de los enfermos a los que sólo se realizó el ECG tras el tratamiento, se exponen en la tabla 2. En ningún caso el QTc superó los 0,45 s.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo es el estudio prospectivo con mayor número de pacientes publicado hasta el momento. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las medidas del QTc antes y después de la administración de cisaprida a dosis terapéuticas. Tampoco se ha detectado una prolongación de este intervalo en los niños a los que únicamente se realizó

ECG tras tratamiento.

Nuestros pacientes no recibieron fármacos que pudieran interferir con la eliminación hepática de cisaprida a través del complejo enzimático citocromo P450 3A4, como son los macrólidos (claritromicina, eritromicina), los antifúngicos imidazólicos (ketokonazol, itraconazol, miconazol, fluconazol) y los antihistamínicos no sedantes (astemizol, terfenadina). La dosis administrada no superó la dosis máxima recomendada de 0,8 mg/kg/día¹.

Nuestra serie no incluye a pacientes prematuros, grupo de mayor riesgo de toxicidad cardíaca por la posibilidad de concentraciones séricas elevadas del fármaco y sus metabolitos, debido a la inmadurez en su eliminación hepática y al desplazamiento de la unión a la albúmina por la bilirrubina.

El ECG de control se realizó 15 días después de iniciado el tratamiento. Se puede efectuar a partir del segundo o tercer día de la administración, momento en el que se alcanzan valores plasmáticos estables del fármaco. Sin embargo, algunos autores⁷ han encontrado una prolongación del intervalo QTc mayor en el ECG realizado tras 14 días de tratamiento que en los efectuados a los 2 y 7 días.

Hasta el momento se han realizado varios estudios prospectivos sobre el efecto de cisaprida en el intervalo QTc en niños, con resultados dispares (tabla 3). Algunos no han encontrado una prolongación estadísticamente significativa tras la ingestión del fármaco, tanto en niños a término como en prematuros⁸⁻¹². Por el contrario, otros han hallado una prolongación del intervalo QTc estadísticamente significativa^{6-7,13-17}. Cabe destacar que sólo en un estudio¹⁴ se han descrito arritmias asociadas a esta prolongación en 2 niños que estaban en tratamiento simultáneo con un macrólido.

En un estudio retrospectivo Ward et al¹⁸ sólo encontraron 3 casos de arritmias, no letales, entre 11.000

TABLA 2. Valores del electrocardiograma basal y postratamiento

	FC basal (lat/min)	QT basal (s)	QTc basal (s)	FC postratamiento (lat/min)	QT postratamiento (s)	QTc postratamiento (s)
Niños en los que se realizó ECG basal y postratamiento (n)	175	175	175	175	175	175
Media	113,74	0,29	0,390	111,24	0,29	0,392
Mínimo	54,00	0,22	0,343	55,00	0,22	0,346
Máximo	200,00	0,42	0,438	180,00	0,42	0,433
Desviación típica	28,98	0,04	0,018	26,31	0,04	0,018
				FC (lat/min)	QT (s)	QTc (s)
Niños en los que se realizó únicamente ECG postratamiento (n)				24	24	24
Media				127,08	0,28	0,399
Mínimo				60,00	0,24	0,360
Máximo				165,00	0,40	0,431
Desviación típica				23,12	0,03	0,018

FC: frecuencia cardíaca; ECG: electrocardiograma.

TABLA 3. Estudios prospectivos sobre el efecto de cisaprida en el intervalo QTc en niños

Estudio	Tipo	Casos	Dosis cisaprida	Intervalo entre ECG	Efecto QTc	Arritmias	Comentarios
Levine et al ⁸ , 1998	Prospectivo, controlado	30 niños (10 prematuros de 25-36 semanas edad gestacional)	0,2 mg/kg/dosis 4 dosis/día	1 mes Compara pre y poscisaprida	No prolongación QTc	No	-
Khoshoo et al ⁹ , 2000	Prospectivo, controlado	Niños 3-6 meses Grupo 1 (n = 60) ECG pretratamiento y 15 días después Grupo 2 (n = 40) ECG tras 1 mes tratamiento	0,8-1,1 mg/kg/día en 3 dosis	12-18 días Compara pre y poscisaprida	Prolongación QTc no estadísticamente significativa	No	2 niños (1 en cada grupo), con QTc > 0,440 s
Ramírez-Mayans et al ¹⁰ , 2000	Prospectivo, controlado	63 niños (1 mes-18 años) y 57 controles	0,2 mg/kg/dosis 3 dosis/día	Antes y 15 días después de dejar tratamiento	QTc prolongado con o sin cisaprida. Sin diferencias estadísticas entre grupos	No	QTc prolongado en 5 tratados y en 6 controles
Guala et al ¹¹ , 2000	Prospectivo, controlado	31 niños (1,5-20 meses)	0,8 mg/kg/día (0,67-0,85) en 4 dosis	5 días Compara pre y poscisaprida	Sin prolongación QTc	No	-
Levy et al ¹² , 2001	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado	49 niños (6 meses-4 años)	0,2 mg/kg/dosis 3 dosis/día o placebo	3-8 semanas Compara tratados con cisaprida frente a placebo	Sin prolongación QTc	No	-
Bernardini et al ¹³ , 1997	Prospectivo, controlado	49 neonatos Edad gestacional 25-41 semanas	0,84 mg/kg/día (0,42-1,6)	3 días Compara pre y poscisaprida	Prolongación QTc estadísticamente significativa Sin correlación con edad gestacional o peso al nacer	No	QTc > 0,450 s en 7 casos (14, 3%)
Hill et al ¹⁴ , 1998	Prospectivo, controlado	35 niños (0,4-18 años) 1.000 controles	0,67 mg/kg/día (0,30-1,68)	Compara a los tratados con controles	31% tratados (n = 11) QTc > 0,450 s	2 TV <i>torsade de pointes</i> (tomaban macrólido)	-
Khongphathanayothin et al ¹⁵ , 1998	Prospectivo, controlado	30 niños ECG pre y poscisaprida 71 niños tras cisaprida	0,6-1,2 mg/kg/día	2-7 días Compara pre y poscisaprida	Aumento del QTc del 4% estadísticamente significativo	No	12 (11,8%) QTc > 0,440 s Todos con factores de riesgo asociados
Benatar et al ⁶ , 2000	Prospectivo, controlado	134 tratados 118 controles 3 grupos: < 3 meses; 3-6 meses; > 6 meses	0,8 mg/kg/día (0,38-1,55)	Compara a los tratados (al menos durante 4 días) con controles	QTc estadísticamente prolongado en > 3 meses	No	Medidas del QT en polisomnografía
Semama et al ¹⁶ , 2000	Prospectivo, controlado	21 neonatos término	0,2 mg/kg/dosis 4 dosis/día	2, 7 y 14 días Compara pre y poscisaprida	Aumento del QTc significativo y mayor con el aumento del tiempo de tratamiento	No	QTc > 0,450 s en 6 pacientes (28,5%)
Cools et al ⁷ , 2001	Prospectivo, controlado	10 prematuros	0,2 mg/kg/dosis 4 dosis/día	72 h Compara pre y poscisaprida	Aumento del QTc significativo e inversamente relacionado con edad postnatal	No	Sin efectos en dispersión QTc
Dubin et al ¹⁷ , 2001	Prospectivo, controlado	25 prematuros Edad gestacional: grupo A < 31 semanas Grupo B > 31 semanas	0,1-0,2 mg/kg/dosis 4 dosis/día	30-60 h Compara pre y poscisaprida	8 casos (32%) QTc > 0,450 s. 10 casos (40%) JTc prolongado	No	Mayor prolongación QTc en grupo A

prematuros tratados con cisaprida. Dos de ellos se relacionaron con sobredosificación y uno con administración asociada de eritromicina.

Según Markiewicz y Vandenplas¹⁹ no ha habido ninguna comunicación de arritmias mortales en niños sanos en tratamiento con dosis adecuadas de este fármaco, y las descripciones de taquicardia ventricular en *torsade de pointes* se han asociado a sobredosis o administración concomitante de fármacos que interfieren con su eliminación.

Los resultados de nuestro trabajo apoyan que la administración de cisaprida en dosis terapéuticas habituales a lactantes y niños mayores no prolonga de forma significativa el intervalo QTc.

AGRADECIMIENTO

Expresamos nuestro agradecimiento María Ángeles Fernández Fernández y a Julia Fernández-Yruegas Moro por la realización de los electrocardiogramas.

BIBLIOGRAFÍA

- Vandenplas Y. Current pediatric indications for cisapride. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:480-9.
- Bran S, Murray WA, Hirsch IB, Palmer JP. Long QT syndrome during high-dose cisapride. *Arch Intern Med* 1995;155:765-8.
- Lewin MB, Bryant RM, Fenrich AL, Grifka RG. Cisapride-induced long QT interval. *J Pediatr* 1996;128:279-81.
- Medwatch. The food and drug administration safety information and adverse event reporting program. Retyped text of a letter from Janssen Pharmaceutica. April 12, 2000. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/propul1.htm>
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa sobre cisapride (21/07/2000). Disponible en: <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/cisapride.asp>
- 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:E85.
- Cools F, Benatar A, Bougateg A, Vandenplas Y. The effect of cisapride on the corrected QT interval and QT dispersion in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:178-81.
- Levine A, Fogelman R, Sirota L, Zangen Z, Shamir R, Dinari G. QT interval in children and infants receiving cisapride. *Pediatrics* 1998;101:E9.
- Khoshoo V, Edell D, Clarke R. Effect of cisapride on the QT interval in infants with gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2000;105:E24.
- Ramírez-Mayans J, Garrido-García LM, Huerta-Tecanhuey A, Gutiérrez-Castellón P, Cervantes-Bustamante R, Mata-Rivera N, et al. Cisapride and QTc interval in children. *Pediatrics* 2000;106:1028-30.
- Guala A, Pastore G, Licardi G, Noe G, Zolezzi F. Effects of cisapride on QT interval in infants: A prospective study. *J Pediatr* 2000;137:287-8.
- Levy J, Hayes C, Kern J, Harris J, Flores A, Hyams J, et al. Does cisapride influence cardiac rhythm? Results of a United States multicenter, double-blind, placebo-controlled pediatric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:458-63.
- Bernardini S, Semama DS, Huet F, Sgro C, Gouyon JB. Effects of cisapride on QTc interval in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F241-3.
- Hill SL, Evangelista JK, Pizzi AM, Mobassaleh M, Fulton DR, Berul CI. Proarrhythmia associated with cisapride in children. *Pediatrics* 1998;101:1053-6.
- Khongphatthanayothin A, Lane J, Thomas D, Yen L, Chang D, Bubolz B. Effects of cisapride on QT interval in children. *J Pediatr* 1998;133:51-6.
- Semama DS, Bernardini S, Louf S, Laurent-Atthalin B, Gouyon JB. Effects of cisapride on QTc interval in term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F44-6.
- Dubin A, Kikkert M, Mirmiran M, Ariagno R. Cisapride associated with QTc prolongation in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 2001;107:1313-6.
- Ward RM, Lemons JA, Molteni RA. Cisapride: a survey of the frequency of use and adverse events in premature newborns. *Pediatrics* 1999;103:469-72.
- Markiewicz M, Vandenplas Y. Should cisapride have been «blacklisted»? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F3-4.