

# Intervalo QTU prolongado durante el uso de cisapride

*Dres. Gabriel Vanerio\*, Juan Luis Vidal Amaral\*,  
José Luis Montenegro\*, Pablo Fernández Banizi\*,  
Daniel Banina Aguerre\**

## Resumen

*El cisapride es el fármaco de elección en casos de reflujo gastroesofágico. Dentro de sus efectos colaterales se detalla la prolongación del intervalo QTU. En este artículo describimos un caso de prolongación del QTU probablemente asociado a esta medicación. El uso del cisapride debe ser vigilado, particularmente en grupos de alto riesgo, por lo que se recomienda realizar electrocardiogramas seriados. También deben recordarse los otros fármacos que prolongan el QT que no deben asociarse al cisapride y tampoco combinarse entre sí.*

**Palabras clave:** *Cisapride - efectos adversos  
Síndrome del QT prolongado  
Torsades de pointes*

En este artículo exponemos un caso de prolongación del QT probablemente asociado al uso de cisapride. El cisapride es un fármaco proquinética gastrointestinal que acelera el tránsito intestinal. Se utiliza para el tratamiento del reflujo gastrointestinal, facilitando o restaurando la motilidad a través de todo el tracto gastrointestinal. Debido a estas propiedades es el fármaco de elección en casos de reflujo gastroesofágico y gastroparesia tanto en adultos como en niños.

## Caso clínico

Paciente de 72 años, sexo femenino, 56 kg de peso, portadora de reflujo gastroesofágico con hernia hiatal.

En marzo de 1995 se realizó electrocardiograma y ecocardiograma de control que no mostraron alteraciones.

\* Médicos integrantes del Servicio de Arritmias del CASMU-INCC.

**Correspondencia:** Dr. Gabriel Vanerio.

Servicio de Electrofisiología del Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay-Instituto Nacional de Cirugía Cardíaca (CASMU-INCC).

Policlínico CASMU, 8 de Octubre 3310, 2º piso.

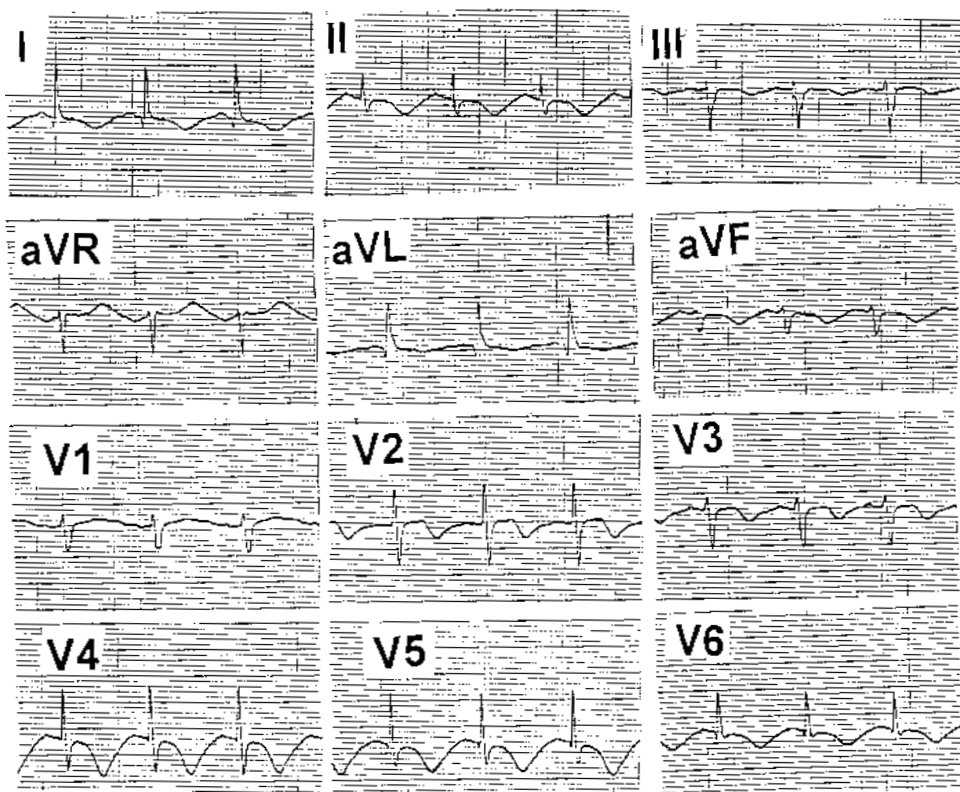
E-mail: gabvaner@mednet.org.uy

Presentado: 18/10/99.

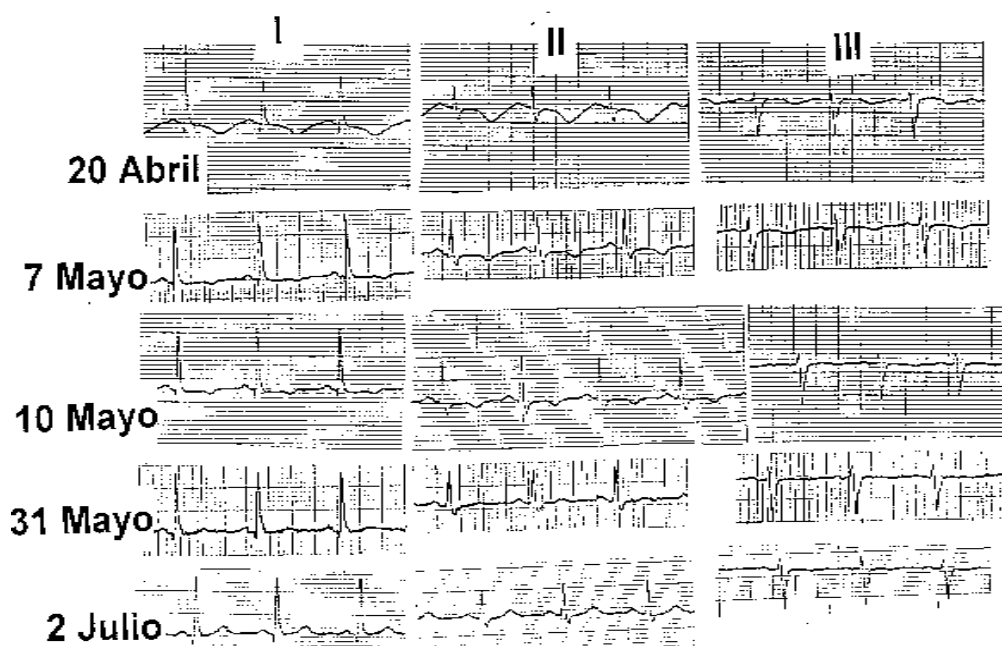
Aceptado: 7/6/00.

Comenzó el tratamiento con cisapride en abril de 1998, a una dosis de 10 mg día asociado a ketotifeno 2 mg día por rinitis alérgica. A partir del 15 de abril de 1999 nota mareos severos y malestar general que le impedían realizar las tareas habituales de su casa. Estos síntomas eran intermitentes. No tuvo vómitos, diarrea o uso de diuréticos en ese período o previo al mismo. Tampoco recibió otros medicamentos. No tuvo fiebre y negó cuadro gripal. Consultó a su médico tratante, quien no encontró alteraciones a destacar en el examen físico. Se pidió un electrocardiograma para completar la valoración. El electrocardiograma se realizó el 20 de abril y mostró un ritmo sinusal con un QTU muy prolongado (figura 1).

La paciente mejoró progresivamente de sus mareos y fue vista en nuestra consulta el 7 de mayo de 1999 (17 días después). No refería síntomas y se encontraba bien, el examen físico tampoco mostraba alteraciones a destacar. El electrocardiograma del 7 de mayo mostró un QTU prolongado pero más corto que el del 20 de abril de 1999. El 7 de mayo se suspendió toda la medicación que recibía y se comenzó a realizar electrocardiogramas seriados. En las figuras 2 y 3 se muestra la evolución temporal del QTU que fue disminuyendo en duración progresivamente en los días siguientes. El 31 de mayo se reanudó el ketotifeno y se realizó un Holter de 24 horas para descartar arritmias ventriculares. Se pidió una ergometría de control que tam-



**Figura 1.** Electrocardiograma inicial. El QTU está muy prolongado alcanzado 600 ms o más. La dispersión del intervalo QT es otro fenómeno interesante, en algunas derivaciones es más corto y en otras se prolonga hasta el comienzo de la onda P. La onda TU es francamente negativa en I, II, VL, V4, V5, V6. El eje de T es cercano a +60 y el del QRS a 0.

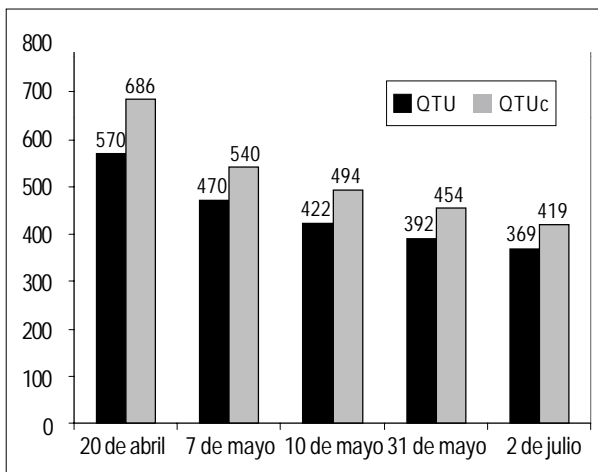


**Figura 2.** Electrocardiogramas seriados, se muestran las derivaciones DI, DII y DIII en cinco períodos diferentes de tiempo. Obsérvese el acortamiento progresivo del QTU y la normalización progresiva de la repolarización.

**Tabla 1.** Fármacos y otros fenómenos relacionados que pueden prolongar el intervalo QTU

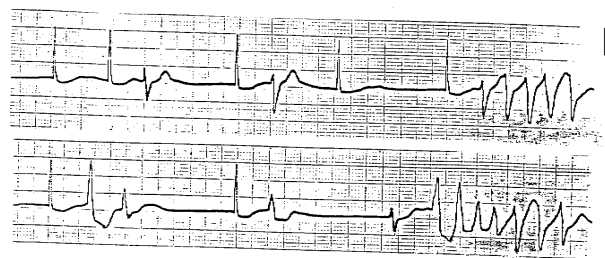
- Antiarrítmicos: quinidina, procainamida, N-acetilprocainamida, sotalol, amiodarona, disopiramida, sematilida, dofetilida, ibutilida, azemilida, bepridil, adenosina.
- Antisicóticos y antidepresivos: fenotiazinas, tioridazina, prenilamina, amitriptilina, antidepresivos tricíclicos.
- Antihistamínicos no sedantes: astemizol, terfenadina.
- Antimicrobianos (antibióticos): ketoconazol; eritromicina, claritromicina, pentamidina.
- Fármacos misceláneos: cisapride, probucol, anitimaláricos, insecticidas organofosforados, jugo de pomelo.
- Diselectrolitemias: hipokalemia e hipomagnesemia.
- Dieta a base de proteínas líquidas o ayuno prolongado.
- Lesiones del sistema nervioso central, (ej., hemorragia cerebromeningea).
- Bradiarritmias severas, incluye disfunción de marcapasos.
- Prolapso de la válvula mitral.

Tabla diseñada por los autores, según referencias 1, 8, 13.



**Figura 3.** Evolución temporal del QTU y QTUc. Nótese la disminución continua del QTU una vez suspendida la medicación el 7 de mayo.

bién fue normal. Los ECG del 10 y 31 de mayo de 1999 mostraron un QTU dentro de la normalidad pero con alteraciones de la repolarización ventricular izquierda caracterizadas por ST rectificado y T negativa. En el ECG del 2 de julio de 1999 (segundo mes de suspensión del cisapride) los trastornos de la repolarización desaparecieron y el QT se mantuvo normal. Se entregó a la paciente una lista de medicamentos con posible efecto perjudicial que deberá evitar o tomar en forma controlada.



**Figura 4.** Secuencia típica de "torsades de pointes". Trazados no consecutivos. Tira de monitor de archivo del autor. Nótese el QTU prolongado, tendencia a la bradicardia y ocurrencia de depolarizaciones ventriculares prematuras que producen las secuencias corto largas, y que terminan con corridas de taquicardia ventricular polimorfa típica de "torsades de pointes". Los fenómenos previos a la taquicardia son los que hacen el diagnóstico, más que la taquicardia en sí misma.

### Comentarios

El tratamiento del reflujo gastroesofágico con nuevos fármacos como el cisapride, constituye un avance en la terapia de este tipo de trastornos gastrointestinales. La dosis recomendada oscila entre 5 a 40 mg en los adultos y 0,2 mg/kg en niños. El cisapride es metabolizado principalmente por el sistema citocromo P450. Es rápidamente absorbido luego de administración oral, logrando concentraciones pico en plasma a los 60-90 minutos luego de ingerida. La vida media del cisapride oscila entre 6 a 12

horas; vidas medias más largas, cercanas a 20 horas, se han documentado luego de administración intravenosa.

El intervalo QTU es una medida electrocardiográfica del período entre la activación ventricular más temprana y la recuperación ventricular completa. Incluye la fase de la repolarización ventricular y, en consecuencia, se altera por condiciones que modifican la depolarización ventricular. La frecuencia cardíaca es un determinante mayor de la duración del intervalo QT, acortándose con el incremento de ésta. Por este motivo, se corrige según la frecuencia cardíaca con la fórmula de Bazett, en la cual el QT medido se divide por la raíz cuadrada del intervalo RR, obteniéndose así el QT corregido (QTc).

El síndrome de QT largo puede ser clasificado en formas congénitas y adquiridas. El QT largo adquirido está relacionado con diversas causas que incluyen diselectrolitemias, particularmente la hipopotasemia, medicaciones, insecticidas organofosforados, anormalidades metabólicas y cerebrovasculares (tabla 1)<sup>(1-3)</sup>.

La “torsades de pointes” es un término que se utiliza para describir una taquicardia ventricular polimorfa. El escenario que precede a la “torsades de pointes” es característico y, por lo tanto, fácilmente identificable. Se observa siempre un intervalo QTU prolongado, ciclos de bradicardia relativa, y bigeminismo ventricular. El bigeminismo genera secuencias corto-largas; un latido sinusal es seguido de una depolarización ventricular prematura (componente corto) que nace en oscilaciones de la parte terminal de la onda T. La pausa que sigue a la depolarización ventricular es el componente largo de la secuencia corto-larga y el QTU del latido siguiente es más largo y será más largo dependiendo directamente de la duración de la pausa previa. En esta onda TU anormal nace la “torsades de pointes” (figura 4)<sup>(1-3)</sup>.

Debe recordarse que la “torsades de pointes” es importante clínicamente porque: 1) puede ser responsable de síncope, 2) puede degenerar en fibrilación ventricular, 3) no se debe tratar con los antiarrítmicos habituales ya que alguno de ellos prolongan el QT y por ende agravan la situación.

Los efectos electrocardiográficos de la hipopotasemia incluyen prolongación del QT, anormalidades de la onda T y de la onda U. Cuando es severa puede precipitar “torsades de pointes” espontáneamente o en asociación con numerosos fármacos, sobre todo antiarrítmicos o psicotrópicos. La “torsades de pointes” se ha reportado también durante hipomagnesemia.

Numerosos trabajos documentan la capacidad del cisapride para prolongar el QT tanto en niños como en adultos<sup>(4-8)</sup>. El cisapride bloquea los canales de K<sup>+</sup> de las células miocárdicas, particularmente el canal de potasio codificado por el gen HERG<sup>(9)</sup>. Se ha postulado que algunos de los sujetos que desarrollan QT largo por efecto de

estos fármacos, poseen mutaciones de los genes controladores de estos canales, con diferente grado de penetración, volviéndolos susceptibles a los cambios de concentración del K<sup>+</sup> sérico y a la administración de medicamentos, dentro de los que está incluido el cisapride.

En nuestro caso en particular, carecemos de documentos que prueben que nuestra paciente desarrolló “torsades de pointes”, pero presentó episodios de mareos severos que podrían coincidir con “torsades de pointes”. El electrocardiograma inicial que mostraba el intervalo QTU prolongado sugiere esa posibilidad.

El QT anormal se identificó correctamente en el electrocardiograma, pero no se establecieron las medidas para contactar la paciente lo antes posible a fin de admitirla al hospital y monitorizarla para evitar complicaciones graves. Otro hecho a destacar en el período sintomático fue que el QTU se encontraba prolongado pero, 17 días más tarde, el QTU era más corto, fenómeno que se intensificó al suspender el cisapride. En consecuencia, debemos suponer que la prolongación del intervalo QTU estaba relacionada directamente con el cisapride. Sin embargo, cuando el QT está más prolongado, debemos considerar otro factor agravante presente, por ejemplo niveles bajos de K o de Mg.

### Implicancias clínicas

Este reporte que tiene un final feliz, afortunadamente, pretende destacar el concepto del efecto de algunos fármacos sobre el intervalo QTU siendo el cisapride uno de ellos. Su uso debe ser vigilado particularmente en grupos de alto riesgo, que incluyen sujetos con bradicardia, mujeres, o uso de dosis superiores a los 40 mg en adultos o más de 0,2 de mg/kg en niños. Sin embargo, algunos individuos (sobre todo mujeres) pueden desarrollar QTU largo aun utilizando dosis bajas de estos medicamentos. Por esta razón, se recomienda realizar electrocardiograma de control para medir el intervalo QTU, previo al inicio de la terapia y en los días siguientes. También deben recordarse otros fármacos que prolongan el QT, descritos en la tabla 1. Estos no deben asociarse al cisapride y tampoco combinarse entre sí<sup>(10-13)</sup>.

### Summary

Cisapride is a first line drug for gastroesophageal reflux. Among its adverse effects we remark the prolongation of QTU interval. The article describes a case of prolonged QTU interval probably associated with cisapride. Use of cisapride must be surveyed especially in high risk groups; therefore serial electrocardiograms are recommended. Drugs which prolong QT interval mustn't be associated with cisapride or with each other.

## Résumé

Le cisapride est le médicament de choix dans les cas de régurgitation gastroœsophique. Parmi ses effets colatéraux on retrouve le prolongement de l'intervalle QTU. Dans cet article nous décrivons un cas de prolongement du QTU probablement associé au traitement à ce médicament. L'utilisation du cisapride doit être surveillée, notamment dans les groupes à haut risque, voilà pourquoi on recommande des électrocardiogrammes sériés. Il faut aussi se rappeler les autres médicaments qui prolongent le QT qui ne doivent pas être associés au cisapride et qui ne doivent non plus être combinés entre eux.

## Bibliografía

1. **Vanerio G.** Torsades de pointes: Una taquicardia ventricular polimorfa. Prevención, diagnóstico y aspectos terapéuticos. *Rev Urug Cardiol* 1992; 7:18-24.
2. **Janeira LF.** Torsades de pointes and long QT syndromes. *Am Fam Physician* 1995; 52: 1447-53.
3. **Roden DM.** A practical approach to torsade de pointes. *Clin Cardiol* 1997; 20: 285-90.
4. **Bran S, Murray WA, Hirsch IB, Palmer JP.** Long QT syndrome during high-dose cisapride. *Arch Intern Med* 1995; 155: 765-8.
5. **Ahmad SR, Wolfe SM.** Cisapride and torsades de pointes. *Lancet* 1995; 345: 508.
6. **Olsson S, Edwards IR.** Tachycardia during cisapride treatment. *BMJ* 1992; 305: 748-9.
7. **Benatar A, Feenstra A, Decraene T, Vandenplas Y.** Cisapride and proarrhythmia in childhood. *Pediatrics* 1999; 103: 856-7.
8. **Le Heuzey JY, Davy JM, Weissenburger J, Guicheney P, Le Marec H, Chevalier P, et al.** Clinical Research Group of INSERM 4940 12: Diagnostic Clinic of Congenital Long QT Syndrome [QT interval and drugs. Recommendation for drug prescription for patients with long QT syndrome]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998; 91: 59-66.
9. **Rampe D, Roy ML, Dennis A, Brown AM.** A mechanism for the proarrhythmic effects of cisapride (Propulsid): high affinity blockade of the human cardiac potassium channel HERG. *FEBS Lett* 1997; 417: 28-32.
10. **Katapadi K, Kostandy G, Katapadi M, Hussain KM, Schifter D.** A review of erythromycin-induced malignant tachyarrhythmia—torsade de pointes. A case report. *Angiology* 1997; 48: 821-6.
11. **Brady WJ, DeBehnke DJ, Landrie D.** Prevalence, therapeutic response, and outcome of ventricular tachycardia in the out-of-hospital setting: a comparison of monomorphic ventricular tachycardia, polymorphic ventricular tachycardia, and torsades de pointes. *Acad Emerg Med* 1999; 6: 609-17.
12. **Hayashi Y, Ikeda U, Hashimoto T, Watanabe T, Mitsuhashi T, Shimada K.** Torsades de pointes ventricular tachycardia induced by clarithromycin and disopyramide in the presence of hypokalemia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 672-4.
13. **Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD.** Grapefruit Juice-Drug Interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 101-10.

### Premio Revista Médica del Uruguay - Laboratorio Roemmers - 1999

### Premio Bienal Médico Joven-Revista Médica del Uruguay - Laboratorio Roemmers - 1999

El miércoles 30 de agosto de 1999 en el salón de actos del Sindicato Médico del Uruguay se hizo efectiva la entrega de premios: Revista Médica del Uruguay-Laboratorio Roemmers y Premio Bienal Médico Joven-Revista Médica del Uruguay-Laboratorio Roemmers. A continuación transcribimos el acta:

#### ACTA

En Montevideo, a los veintiún días del mes de julio de dos mil, se reúne el Tribunal integrado por el Prof. Dr. Ricardo Roca en representación de la Facultad de Medicina, la Prof. Dra. Gloria Ruocco en representación del Sindicato Médico del Uruguay, y el Prof. Dr. Uruguay Larre Borges en representación del Consejo Editorial de la Revista Médica del Uruguay.

El Tribunal evaluó los trabajos publicados en el período correspondiente y atendiendo a las bases establecidas que señalan: "El Tribunal prestará especial atención a la originalidad, calidad metodológica del diseño así como su aplicabilidad e importancia como aporte epidemiológico y médico, a nivel nacional", resuelve otorgar:

#### Premio Revista Médica del Uruguay - Laboratorio Roemmers - 1999

Primer premio al trabajo "Hipoventilación durante el sueño en trastornos neuro-músculo-esquelético: criterios diagnósticos y predictivos". Autores: Dres. José P. Arcos, María N. Márquez, Adriana Muiño, Marta Guitérrez, Laura de Castellet, Gustavo Emanuelli, Héctor Piriz y Mario Médici.

Segundo premio al trabajo "Diagnóstico de Pneumocitosis en pacientes infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) a partir de lavado bronquioloalveolar". Autores: Dres. Nora Fernández Acosta, Raquel Balleste Alaniz, Beatriz Xavier Garre, Bres. Silvia Sebaño, Néllida Mousques Yodice y Dr. Elbio Gezuele.

#### Premio Bienal Médico Joven-Revista Médica del Uruguay - Laboratorio Roemmers - 1999

Primer premio al trabajo "Suicidios en el Uruguay: su relación con la economía nacional". Autora: Dra. Rossana Karina Lucero.

Para constancia, se firma la presente Acta, en el lugar y fecha indicado anteriormente.

Prof. Dra. Gloria Ruocco

Prof. Dr. Ricardo Roca

Prof. Dr. Uruguay Larre Borges