



Ranitidina y alteraciones electrocardiográficas en niños

Jaime A Ramírez Mayans,* Luis Martín Garrido García,*** Carlos E Villalobos Camacho,**
Thomas Mason Cordero,** Roberto Cervantes Bustamante,** Norberto Mata Rivera,**
Flora Zárate Mondragón,** Leonel Palacio del Carmen,** Pedro Munguía Vanegas**

RESUMEN

La ranitidina es uno de los medicamentos más usados en el tratamiento del reflujo gastroesofágico (RGE) y en la enfermedad acidopéptica tanto en niños y adultos; es un antagonista H₂ que actúa inhibiendo la secreción de ácido clorhídrico basal y la estimulada por pentagastrina, histamina, y alimentos. Un 30% se metaboliza en el hígado donde participa el sistema enzimático citocromo P-450; excretándose un 50% vía renal. Diferentes reportes en la literatura asocian la presencia de arritmia cardíaca (bradicardia, bloqueo A-V de diferentes grados) al uso de ranitidina intravenosa en adultos, sin embargo no se sabe si la presencia de alteraciones electrocardiográficas se puede presentar con el uso de ranitidina vía oral a dosis ponderales en niños. Con el objetivo de identificar si existen o no alteraciones electrocardiográficas en niños en relación al uso de ranitidina vía oral a dosis de 8-10 mg/kg/día, se realizó una cohorte de 30 niños menores de 1 año de edad con diagnóstico de RGE sin tratamiento previo. Se les realizó un electrocardiograma (EKG) basal y 30 días después de la administración continua de ranitidina. El intervalo QTc se midió mediante la fórmula de Bazget, con valores normales de 440 a < 460 mmseg. Se excluyeron pacientes con cardiopatía congénita o adquirida, antecedentes de prematuridad, desequilibrio hidroelectrolítico. Se observó una tendencia a la disminución de la frecuencia ventricular media (FVM) y un acortamiento del intervalo QTc sin significancia clínica ni estadística.

Palabras clave: Ranitidina, reflujo gastroesofágico, alteraciones electrocardiográficas.

ABSTRACT

Ranitidine, an H₂ antagonist is a very common drug for the treatment of gastroesophageal reflux (GER) and peptic ulcer diseases, in adults and children. 30% of the drug is metabolized at the liver via P-450-3A4 cytochrome system; 50% is excreted by kidneys. Some reports in the literature have associated the presence of cardiac arrhythmia (bradycardia, A-V blockade) with the use of ranitidine (intravenous) in adults. However it is not clear whether the presence of this abnormal electrocardiogram (EKG) finding can be present with oral use of ranitidine at normal doses for children. Aim: To identify EKG changes in infants taking 8-10 mg/kg/day of ranitidine; a cohort of 30 infants with GER without any previous treatment was studied. An EKG basal and after 30 days with continuous ranitidine administration was performed. QTc interval using the Bazget's formula was done; normal values were 440 to < 460 mm/seg. Children with any kind of cardiopathy, prematures, hypokalemia, hypocalcemia, hypomagnesemia were excluded. A decrease tendency in the median ventricular frequency (MVf) and a reduction of the QTc interval without clinical or statistical significance were observed.

Key words: Ranitidine, gastroesophageal reflux, electrocardiogram changes.

* Subdirección de Medicina, Instituto Nacional de Pediatría.

** Servicio de Gastroenterología y Nutrición.

*** Servicio de Cardiología.

INTRODUCCIÓN

La ranitidina es uno de los antagonista H2 más usados en el tratamiento de la enfermedad acidopéptica y reflujo gastroesofágico (RGE) tanto en niños como en adultos.^{1,2} Actúa inhibiendo la secreción de ácido clorhídrico basal y la estimulada por pentagastrina, histamina y alimentos.³ Tiene poco efecto sobre los receptores H1. Vía oral su absorción es prácticamente completa siendo metabolizada un 30% de la misma en hígado y excretándose un 50% vía renal. En su metabolismo participa en forma activa el sistema enzimático citocromo P-450 3A4.⁴

Diferentes reportes en la literatura señalan en adultos la asociación de arritmia cardíaca, bradicardia y bloqueo A-V⁵⁻⁹ con el uso de ranitidina vía intravenosa. Sin embargo no está claro si la presencia de estas alteraciones electrocardiográficas se pueden presentar en niños mediante el uso de ranitidina a dosis ponderal vía oral. Dos reportes en la literatura en niños señalan la asociación de uso de ranitidina intravenosa con alteraciones electrocardiográficas las cuales desaparecieron al suspender el medicamento.^{11,12} Los efectos de este medicamento a nivel cardiovascular parecen ser debidos a la acción acumulada sobre los receptores H2 de la pared de las coronarias, músculo cardíaco y nodo sino-auricular,^{9,13} así como a la inmadurez de las terminaciones nerviosas simpáticas en los recién nacidos de término con lo que predomina el tono parasimpático con cronotropismo negativo, aumento del tiempo de conducción del nodo sino-auricular y del periodo refractario.¹⁰ Otra probable explicación de las arritmias cardíacas es la pérdida de dilatación coronaria mediada por los receptores H2 y por efecto colinérgico adverso al ser inhibida la acetilcolinesterasa.^{14,15}

El objetivo del presente trabajo fue identificar si existen o no cambios electrocardiográficos en niños asociados al uso de ranitidina vía oral.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, observacional, comparativo, prolectivo y longitudinal. Previo consentimiento informado del padre o tutor por escrito se estudiaron 30 niños menores de un año de edad, con diagnóstico de RGE, sin tratamiento previo con medicamentos de ningún tipo, vistos en la consulta externa del Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría SS durante el periodo de septiembre del 2000 a enero del 2001. A todos ellos se les realizó historia clínica completa y electrocardiograma (EKG) basal y 30 días después de la administración continua e ininterrumpida de ranitidina. El intervalo QTc se midió mediante la fórmula de Bazett, considerándose valores normales 440 a < 460 mmseg de acuerdo a la edad. La ranitidina se administró a razón de 8-10 mg/kg/día vía oral dividida en dos dosis al día. A todos los niños se les

realizó además biometría hemática completa, electrolitos séricos, y enzimas hepáticas basales un mes después. Se excluyeron del estudio niños con cardiopatía congénita o adquirida, prematuros o antecedente de prematuridad, desequilibrio hidroelectrolítico (hipocalcemia e hipocalcemia). El EKG fue interpretado siempre por el mismo cardiólogo desconociendo éste si se trataba del EKG basal o del de control. Los pacientes se dividieron en dos grupos (Grupo 1: < 4 meses; grupo 2: > 4 meses).

El protocolo fue aprobado por los comités de ética e investigación de este instituto. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 9.0 para windows; para las variables se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión con cálculo de promedio $\pm$ desviación estándar para variables con distribución Gaussiana y medianas para valores mínimos y máximos o porcentajes para variables con distribución sesgada o categóricas. Se efectuó la comparación de los valores de QTc a lo largo del estudio mediante el análisis de ANOVA para muestras repetitivas o en caso de heterogeneidad de las varianzas (prueba de Levene), mediante el análisis de Friedman.

RESULTADOS

La edad promedio al momento del ingreso fue de 4.2 ± 2.46 meses; 20 fueron niños (relación 2:1). El peso al momento del estudio fue 6.4 ± 2.6 con una talla de 62.51 ± 5.95 . No se encontró alteraciones en los estudios basales y de control efectuados (Biometría hemática completa, examen general de orina, electrolitos séricos y pruebas de funcionamiento hepático). Los resultados de EKG basales y de control se muestran en el *cuadro I*. La frecuencia ven-

Cuadro I. Comparación de parámetros electrocardiográficos.

n = 30		Al mes de tratamiento	Valor de p
Parámetro basal			
FVM			
< 4 m	146.2 $\pm$ 11.5	141.6 $\pm$ 17.4	.45
> 4 m	140.0 $\pm$ 23.2	132.7 $\pm$ 16.3	.29
Total	142.50 $\pm$ 19.4	136.3 $\pm$ 17.7	.54
QTc			
< 4 m	410.7 $\pm$ 27.1	404.5 $\pm$ 19.9	.53
> 4 m	413.3 $\pm$ 28.3	398.0 $\pm$ 31.6	.13
Total	412.3 $\pm$ 27.4	400 $\pm$ 27.3	.39
PR			
< 4 m	102.5 $\pm$ 8.6	110.8 $\pm$ 10.5	.31
> 4 m	101.6 $\pm$ 10.9	98.3 $\pm$ 10.9	.37
Total	102 $\pm$ 9.6	103.3 $\pm$ 18.4	.07

FVM: Frecuencia ventricular media.

QTc: Intervalo QT corregido.

PR:



tricular media disminuyó en relación a la basal, en ambos grupos así como también existió un acortamiento del intervalo QTc; sin embargo esto no fue clínica ni estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN

El uso de medicamentos tales como los procinéticos, los antagonistas H₂ y recientemente los inhibidores de bombas de protones se han venido empleando con éxito en la mayoría de los niños con esofagitis secundaria a RGE. De los antagonistas H₂ la ranitidina ha sido el más ampliamente usado en niños. La mayoría de los autores están de acuerdo en que si bien es cierto que la indicación principal de la ranitidina en niños con RGE lo es la esofagitis; en la práctica pediátrica diaria resulta a veces difícil corroborar ésta mediante endoscopia y biopsia esofágica dado el costo y el temor de los padres. La presencia de irritabilidad y sobre todo de llanto nocturno parece correlacionar bastante bien con aquellos casos de RGE que cursan con esofagitis.

La ranitidina se ha venido empleando a razón de 3-10 mg/kg/día dividida en dos dosis. Nuestra experiencia en este sentido es que cuando se usa a dosis pequeñas conlleva un número significativo de fracasos, esto es falta de una respuesta adecuada. Como puede apreciarse, en nuestro estudio queda claro que a dosis de 8-10 mg/kg/día no se presentó ningún tipo de alteraciones tanto en la biometría hemática como en el resto de los exámenes de laboratorio. En cuanto a las alteraciones electrocardiográficas si bien es cierto que existió una tendencia a una disminución de la frecuencia ventricular media (FVM) y un acortamiento del intervalo QTc esto no fue estadísticamente significativo. También es cierto que esta disminución no fue lo suficientemente importante como para causar arritmia cardíaca o bien un bloqueo auriculoventricular (A-V) de algún grado. Probablemente sería necesario ampliar el tamaño de la muestra, sin embargo, dado lo comentado anteriormente en el sentido de que en ninguna ocasión se presentó una disminución importante de la frecuencia cardíaca no creemos que éste sea necesario. Quizás habría que aclarar el papel de la ranitidina administrada en forma intravenosa ya que los reportes de bradicardia severa y de paro cardíaco están en relación al uso con esta vía.⁵⁻⁹ Otro hecho en apoyo a lo anterior es el que no se encontró ninguna diferencia en cuanto al grupo de edad y muy especialmente en los menores de 4 meses, ya que como se sabe en estos niños se encuentra disminuido el sistema enzimático del citocromo P-450 3A4 parte de la vía metabólica de la ranitidina y en quienes considerando este hecho se hubiera podido presentar bradicardia importante y/o alguna arritmia cardíaca ya que además como se sabe en lactantes menores y RN de término las terminaciones nerviosas simpáticas se en-

cuentran menos desarrolladas por lo que predomina el tono parasimpático con cronotropismo negativo, aumento del tiempo de conducción del nodo sino-auricular y del periodo refractario.¹⁰ Falta por aclarar también el papel que juega la asociación de ranitidina con algún otro medicamento cuya vía de metabolismo común sea el sistema citocromo P-450 ya que en este sentido se han reportado recientemente medicamentos a los que se les atribuye alteraciones electrocardiográficas. Por tanto se puede concluir que no se encontraron alteraciones electrocardiográficas significativas de interés clínico así como tampoco alteraciones en las enzimas hepáticas a la dosis empleada por lo que puede considerarse a la ranitidina administrada por vía oral como un medicamento de uso seguro en niños menores de 1 año de edad. Sin embargo es necesario realizar un estudio clínico controlado de doble ciego aleatorizado para poder corroborar adecuadamente nuestros hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez-Mayans, Cervantes-Bustamante. Reflujo gastroesofágico en niños. *Act Ped Mex* 1998; 19: 266-71.
2. Ramírez-Mayans. Reflujo gastroesofágico en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999; 56: 532-36.
3. Goodman and Gilman. *Bases farmacológicas de la terapéutica*. Edit. Panamericana 9na. Edición.
4. Zeldis JB. Ranitidine: a new receptor antagonist. *N Engl J Med* 1983; 309: 1368-73.
5. Arrowsmith JB. Bradycardia and H₂ antagonist. *Ann Intern Med* 1988; 109: 434-5.
6. Shah RR. Symptomatic bradycardia in association with H₂ receptors antagonist. *Lancet* 1982; 13: 2: 1108.
7. Jefferys DB. Cimetidine, and bradycardia. *Lancet* 1978; 15: 828.
8. Camari E. Ranitidine induced bradycardia. *Lancet* 1982; 17: 160.
9. Walker J. Ranitidine and bradycardia. *Ann Intern Med* 1988; 108: 493.
10. Gunasekaran TS. Cisapride-induced long QT interval: what is the role of ranitidine? *J Pediatr* 1997; 130: 679-80.
11. Balestrazzi P. Bradycardia and neurologic disorder associated with ranitidine in a child. *Am J Dis Child* 1985; 139: 442.
12. Nahum ER. Ranitidine-induced bradycardia in a neonate a first report. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 781.
13. Hart AH. Cardiac arrest associated with ranitidine. *BMJ* 1989; 19: 299: 519.
14. Schoenwald PK. Complete atrioventricular block and cardiac arrest following intravenous famotidine administration. *Anesthesiology* 1999; 90: 623-6.
15. Hansen WE. Inhibition of cholinesterases by ranitidine. *Lancet* 1983; 29: 235.

Dirección para correspondencia:
Dr. Jaime Ramírez Mayans
Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur 3700 C.
Col. Insurgentes Cuicuilco
México 04530 D.F.
Tel: 56064981 Fax: 56064981
E-mail: jramay1@yahoo.com