

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación del efecto antiarrítmico de propafenona en niños con taquicardia paroxística supraventricular

*Evaluation of anti-arrhythmic effect of propafenone in children with supraventricular paroxistic tachycardia*Eunice Sandoval-Ramírez^{1,3}, Hugo Juárez-Olguín^{1,3}, Carmen Flores-Pérez¹, Héctor Osnaya²,
Jesús Bobadilla-Chávez², Janett Flores-Pérez^{1,3}¹Laboratorio de Farmacología, ²Servicio de Cardiología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, ³Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F., México.**Resumen**

Introducción. Las taquicardias supraventriculares (TSV) son arritmias tratadas con propafenona, debido a su utilidad en población pediátrica. Objetivo: evaluar el efecto antiarrítmico de propafenona, así como su farmacocinética en niños con TSV.

Métodos. Se trata de un estudio prospectivo donde se incluyeron niños del servicio de cardiología con diagnóstico de TSV. La evolución clínica de los pacientes fue evaluada mediante monitoreo electrocardiográfico; además, se hizo un estudio farmacocinético de propafenona, utilizando un método de cromatografía de líquidos de alta resolución con detección por fluorescencia.

Resultados. Se revisaron los expedientes de 85 niños con diagnóstico de TSV durante el período de 2000 a 2007; actualmente existen 11 pacientes que son tratados con propafenona, y en 3 de ellos se hizo el estudio farmacocinético. El estudio electrocardiográfico mostró trazos normales después del tratamiento con propafenona. Los parámetros farmacocinéticos del medicamento fueron similares a los reportados en estudios previos.

Conclusiones. En los pacientes incluidos se observó remisión de la arritmia; además, sus parámetros farmacocinéticos fueron semejantes a los reportados en la literatura, por lo que el uso del medicamento puede ser considerado en niños con dicho padecimiento.

Palabras clave. Antiarrítmico; cardiovascular; electrocardiograma; farmacocinética; propafenona; taquicardia supraventricular.

Summary

Introduction. Supraventricular tachycardia (SVT) involves arrhythmias treated with propafenone in children due to its utility. The aim of this study was to evaluate the anti-arrhythmic effect of propafenone as well as its pharmacokinetics in children with SVT.

Methods. A prospective study was conducted in children with SVT. The evolution of their treatment with propafenone was followed by EKG monitoring. A pharmacokinetic study was carried out by using HPLC with fluorescence detection.

Results. The files of 85 children with SVT from 2000 to 2007 were reviewed; currently 11 patients are treated with propafenone, Pharmacokinetics study was performed in 3 of the current patients. The EKG study showed regular registers after propafenone treatment. Propafenone pharmacokinetic parameters were similar to those reported previously.

Conclusions. The patients included showed an arrhythmia remission, and their pharmacokinetic parameters were similar to those reported in the literature. Thus, the use of propafenone may be considered appropriate for SVT treatment in children.

Key words. Anti-arrhythmic; cardiovascular; EKG; pharmacokinetics; propafenone; supraventricular tachycardia.

Solicitud de sobretiros: Hugo Juárez Olguín, Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría, Avenida Imán # 1, 3er piso, Col. Cuicuilco, C. P. 04530, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 18-10-2007.

Fecha aprobación: 18-02-2008.

Introducción

Las taquicardias supraventriculares (TSV) son arritmias causadas por la formación anormal, rápida y paroxística del impulso eléctrico del corazón; es una taquiarritmia que se origina por encima de la bifurcación del haz de His.¹ La presentación clínica varía según la edad del paciente; el registro electrocardiográfico generalmente muestra complejos QRS angostos.

La frecuencia de las TSV ocurre en uno de cada 250 niños; 40% de la población pediátrica que presenta este padecimiento tiene factores que predisponen esta enfermedad tales como las malformaciones congénitas, el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), infecciones, fiebre o presencia de reacciones adversas debido a la exposición de medicamentos.^{2,3}

La frecuencia cardíaca varía de acuerdo a la edad, la cual oscila en el recién nacido entre 90 a 180, en lactantes de 105 a 180, en preescolares de 65 a 145, en escolares de 65 a 135 y en adolescentes de 55 a 125 latidos por minuto.⁴

Los hospitales que tienen los recursos para tratar arritmias cardíacas de este tipo cuentan con su propio protocolo de tratamiento, el cual generalmente se basa en la disponibilidad y costo de los medicamentos.⁵

La propafenona es un antiarrítmico tipo 1c, bloqueador de canales de sodio, antagonista de los receptores β -adrenérgicos y débil antagonista de calcio, disminuye la conducción auricular, ventricular del nódulo aurículo-ventricular del sistema His-Purkinje y las vías accesorias. Incrementa la refractariedad de la aurícula y los ventrículos, además de tener un efecto moderadamente bajo en su capacidad inotrópica. Dado estas características, es utilizado de manera segura en el tratamiento de la TSV, específicamente en la taquicardia de reentrada del nodo aurículo-ventricular y en el síndrome de WPW.

La biodisponibilidad de la propafenona es de 5 a 50%, su unión a proteínas es entre 85 a 95%,

su volumen de distribución (Vd) es de 3.6 ± 2.1 L/kg, la depuración es de 11 mL/min/kg, su tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) varía entre 2 a 32 horas, sus concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre tres a cuatro horas y éstas oscilan entre 0.2 a 1.5 $\mu\text{g/mL}$. La dosis en niños varía entre 150-200 hasta 600 $\text{mg/m}^2/\text{día}$ ó 7-10 mg/kg/día .⁶⁻⁹

El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto antiarrítmico pre y postratamiento con propafenona en pacientes pediátricos con diagnóstico de TSV atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), y determinar los niveles plasmáticos del fármaco en el estado estable para calcular sus parámetros farmacocinéticos.

Métodos

En un estudio clínico, descriptivo y analítico, se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de TSV con o sin otra entidad cardíaca de base, atendidos en el Servicio de Cardiología de este Instituto durante el período del año 2000 a 2007. Con el apoyo del servicio de Archivo Clínico fue posible acceder a una base de datos donde se obtuvo el registro de aquellos pacientes con dicho diagnóstico. Se revisaron 85 expedientes, en los cuales se identificaron los datos demográficos de los pacientes, tipo de taquicardia, fármaco utilizado para la taquicardia aguda, así como el utilizado para tratamiento a largo plazo. Se reclutaron tres pacientes pediátricos a quienes se les dosificó propafenona a partir de tabletas de 150 mg, con previo consentimiento informado firmado por los padres; se tomaron dos muestras sanguíneas de 3 mL para evaluar las concentraciones plasmáticas del medicamento, la primera fue previo a la toma de éste (pre-dosis), y la segunda tres horas post-dosis. Así mismo, se tomó un electrocardiograma (ECG) de control posterior a la toma de muestra de las tres horas post-dosis, para evaluar los cambios con respecto al basal, el cual se obtuvo antes del inicio del tratamiento.

Para determinar los niveles plasmáticos de propafenona, se utilizó un método por HPLC (por sus siglas en inglés que indican cromatografía de líquidos de alta presión), con detección de fluorescencia, previamente validado en el Laboratorio de Farmacología de este Instituto.

Se utilizaron 500 μ L de plasma para la cuantificación de los niveles de propafenona. La linealidad fue evaluada en el límite de 10-500 ng/mL, obteniéndose un valor de correlación $r = 0.999$ ($n = 6$). Los coeficientes de variación inter e intra-día fueron menores de 5%. Los límites de detección y cuantificación fueron 1 ng/mL y 10 ng/mL, respectivamente.¹⁰

Resultados

De los 85 expedientes de pacientes con diagnóstico de TSV, 24 tuvieron taquicardia de reentrada del nodo aurículo-ventricular y dos presentaron síndrome de WPW, dos pacientes tuvieron el corazón estructuralmente normal y uno enfermedad de Ebstein. De los 26 pacientes, sólo 11 eran tratados con propafenona por vía oral, cinco con amiodarona, cuatro con propranolol y seis con verapamil.

Los pacientes tratados con propafenona reciben una dosis con un intervalo de 1-8 mg/kg/día, actualmente con más de seis meses de tratamiento; de éstos, cinco son del género masculino y seis del femenino, con edad entre 2-14 años, con una media de 7.4 ± 3.6 años. Las notas clínicas hasta el momento reportan una adecuada respuesta al tratamiento con propafenona, que no se ve reflejada en ningún episodio de taquicardia y con mínimos efectos adversos como mareos y alteraciones del gusto. En el cuadro 1 se muestran los datos demográficos de los pacientes incluidos en el estudio.

Los pacientes enlistados en el cuadro 1, son pacientes que acuden al Servicio de Cardiología y éste los remite al Laboratorio de Farmacología para el estudio farmacocinético y dosificación de propafenona a partir de dosis unitarias, de tal manera que la cantidad que reciben es la exacta, evitando errores en el tratamiento. En el cuadro 2 se muestran los niveles plasmáticos máximos y mínimos en el estado estable a partir de los cuales se calcularon los parámetros farmacocinéticos,¹¹ obteniéndose concentración máxima (C_{\max}), concentración mínima (C_{\min}), constante de eliminación (k_e) y tiempo de vida media ($t_{1/2}$). Los valores de

Cuadro 1. Características demográficas de los niños con taquicardia supraventricular tratados con propafenona

Paciente	Género	Edad	Posología mg/kg/día	Diagnóstico
1	F	10	8	Taquicardia de reentrada del nodo AV
2	F	4	6	Taquicardia de reentrada del nodo AV
3	M	2	2.5	Wolff-Parkinson-White
4	M	6	3	Taquicardia de reentrada del nodo AV
5	F	11	7	Wolff-Parkinson-White
6	M	4	1	Taquicardia de reentrada del nodo AV
7	F	14	150	Taquicardia de reentrada del nodo AV
8	F	9	6	Taquicardia de reentrada del nodo AV
9	M	6	6	Taquicardia de reentrada del nodo AV
10	M	6	6	Taquicardia de reentrada del nodo AV
11	F	10	6	Taquicardia de reentrada del nodo AV

F: femenino; M: masculino; AV: aurículo-ventricular

Paciente 1



Electrocardiograma basal



Electrocardiograma con presencia de propafenona

Paciente 2

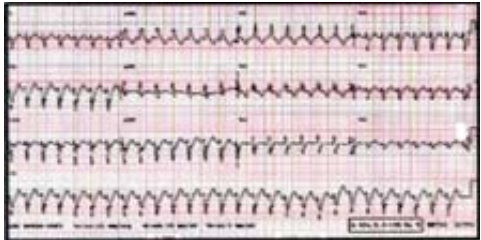


Electrocardiograma basal



Electrocardiograma con presencia de propafenona

Paciente 3



Electrocardiograma basal



Electrocardiograma con presencia de propafenona

Figura 1. Cambios electrocardiográficos de los pacientes 1, 2 y 3 antes (basal) y después del tratamiento con propafenona para el estudio farmacocinético.

Cuadro 2. Parámetros farmacocinéticos de los pacientes pediátricos tratados con propafenona en estado estable

Parámetros	Paciente		
	1	2	3
C_{max} (ng/mL)	331.616	189.1	11.7
C_{min} (ng/mL)	50.968	14.8	4.6
k_e (h^{-1})	0.42	0.56	0.2
$T_{1/2}$ (h)	1.65	1.23	3.4

C_{max} : concentración máxima; C_{min} : concentración mínima; k_e : constante de eliminación; $t_{1/2}$: tiempo de vida media

ma. En la figura 1 se muestran los ECG respectivos de los pacientes antes y después del tratamiento.

Discusión

En el presente trabajo se encontró una adecuada respuesta terapéutica en pacientes que fueron sometidos a tratamiento con propafenona, no se tiene ningún dato de que algún paciente haya suspendido o modificado su tratamiento por otro antiarrítmico mejor. La eficacia clínica de propafenona es evidente, ya que se observa que hay remisión de los síntomas de taquicardia como palpitaciones, mareo, síncope y sensación de opresión torácica. Aunque las concentraciones plasmáticas de propafenona no fueron homogéneas en todos los pacientes, dicha variabilidad coincide con lo reportado en la literatura; sin embargo, cabe men-

los parámetros farmacocinéticos se presentan en el cuadro 2, los cuales corresponden con los valores previamente reportados.^{12,13} Se evaluaron los cambios electrocardiográficos previos a la toma del medicamento y durante la concentración máxi-

cionar que los episodios de taquicardia que presentaron al inicio del tratamiento han remitido y clínicamente la respuesta a la dosis administrada es favorable, específicamente en el caso del paciente que no reporta niveles terapéuticos. La adecuada respuesta clínica se ve reflejada por los cambios electrocardiográficos encontrados, así mismo, los padres refieren que no presenta sintomatología.

El conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia es una herramienta para un buen manejo de los medicamentos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos y alcanzar la eficacia máxima, con la mínima presencia de efectos adversos. Los pocos trabajos en población pediátrica permitirán que con este estudio exista un antecedente de los valores farmacocinéticos que

deben ser tomados en cuenta para establecer un adecuado esquema de dosificación, ya que actualmente se construyen a partir de dosis para adultos, y en el peor de los casos a dosis respuesta.

Como conclusión podemos mencionar que en los pacientes incluidos se observó remisión del efecto arrítmico y sus parámetros farmacocinéticos fueron semejantes a los reportados en la literatura, por lo que el uso del medicamento puede ser considerado en niños con dicho padecimiento.

Agradecimientos

A la Dra. Lina Marcela Barranco Garduño por su apoyo en la parte clínica, y a Blanca Ramírez Mendiola por su apoyo técnico para el desarrollo del trabajo.

Referencias

1. Waldo AL, Wit AL. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *Lancet*. 1993; 341: 1189-93.
2. Luedtke SA, Kuhn RJ, McCaffrey. Pharmacologic management of supraventricular tachycardia in children. *Ann Pharmacother*. 1997; 31: 1227-43.
3. Fitzpatrick AP, Gonzalez RP, Lesh MD, Modin GW, Lee RJ, Scheinman MM. New algorithm for the localization of accessory atrioventricular connections using a baseline electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23: 107-16.
4. Toganel R, Gozar L, Tünde N. Supraventricular tachycardia in children. *Cardiol Hungar*. 2002; 32: 29-33.
5. Berne RM, Levy MN. Electrical activity of the heart. En: Berne RM, Levy MN, editores. *Physiology*. Third ed. St. Louis, Missouri: Mosby Year Book; 1997. p. 364-96.
6. Ganz LI, Friedman PL. Medical progress: Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 1995; 332: 162-73.
7. Vidrio H. Propafenona. En: Rodríguez R, editor. *Vademécum Académico de Medicamentos*. 4ª. ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 2005. p. 687-8.
8. Bink-Boelkens MT. Pharmacologic management of arrhythmias. *Pediatr Cardiol*. 2000; 21: 508-15.
9. Batra AS, Luna CF, Silka MJ. Pharmacologic management of arrhythmias in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001; 1: 91-103.
10. Flores-Pérez C, Juárez-Olguín H, Flores-Pérez J, Ramírez-Mendiola B, Bobadilla-Chávez J. A simple method to measure plasma levels of propafenone with fluorescence detection. *Chromatographia*. 2005; 62: 373-7.
11. Bauer LA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. En: Dipiro JT, editor. *Pharmacotherapy*. 6th ed. USA: Editorial McGraw-Hill; 2005. p. 51-74.
12. Wei-Min C, Yin-Di Z, Bing Ch, Ming-Hong C, Jian-Ping L, Shu-Sen L. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics of propafenone in healthy subjects. *Acta Pharmacol Sin*. 2001; 10: 956-60.
13. Minoo A, Mohammadreza R. A rapid HPLC assay for the simultaneous determination of propafenone and its major metabolites in human serum. *Anal Sci*. 2004; 20: 1307-11.