



## **EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOMPERIDONA EN EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN NIÑOS**

Volumen 13/ Nº 2 /Junio de 2012

E-mails: [cimecord@fcq.unc.edu.ar](mailto:cimecord@fcq.unc.edu.ar)

**Redacción:** Farm. Mariana Caffaratti **Revisores externos:** Mag. Marcela Rousseau, Mag. Martín Cañás

### **Introducción**

El reflujo gastroesofágico (RGE) es el paso del contenido gástrico hacia el esófago. En los lactantes, el RGE es frecuente, y suele resolverse de manera espontánea hacia los 18 meses de edad, sin necesidad de tratamiento.

En ocasiones, el RGE puede dar lugar a un crecimiento deficiente, esofagitis y síntomas pulmonares por regurgitación ácida. En estos casos se recomienda iniciar el tratamiento con medidas dietéticas, medidas posturales, utilizar alimentos espesados o alginatos. Cuando los síntomas no mejoran o cuando existen complicaciones, puede ser necesario utilizar fármacos antiácidos (Antagonistas H<sub>2</sub> o Inhibidores de la bomba de protones).<sup>1-3</sup>

Los fármacos procinéticos aumentan la presión del esfínter esofágico y estimulan el vaciamiento gástrico. Dentro de este grupo de fármacos, la cisaprida fue ampliamente utilizada en el tratamiento del RGE en la infancia.<sup>3</sup> Sin embargo, una revisión Cochrane evaluó la eficacia de cisaprida en el tratamiento del RGE en niños, y concluyó que no se hallaron pruebas significativas de que cisaprida reduzca los síntomas de RGE.<sup>4</sup>

En el año 2000, la cisaprida fue retirada del mercado en muchos países, debido a su potencial de prolongar el intervalo QT y aumentar la probabilidad de muerte súbita.<sup>3</sup>

Debido a la falta de una alternativa adecuada, ante el retiro de cisaprida, la domperidona comenzó a ser utilizada en el tratamiento del RGE, principalmente en países europeos.<sup>1</sup>

### **Eficacia de domperidona en el reflujo gastroesofágico**

La domperidona es un derivado benzoimidazólico. Su acción fundamental es el bloqueo de receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y carece de actividad agonista 5-HT<sub>4</sub>, por lo que su acción procinética, aunque demostrable es moderada e inconstante.<sup>5</sup>

En el 2005, una revisión sistemática evaluó el uso de domperidona en lactantes y niños con RGE. Los autores identificaron 4 ensayos clínicos controlados randomizados y concluyeron que no existe evidencia sólida de eficacia en el tratamiento de RGE.<sup>6</sup> Actualmente la evidencia disponible en cuanto a eficacia es limitada.

### **Seguridad de domperidona**

Como se mencionó anteriormente, la domperidona comenzó a utilizarse en algunos países, luego de que cisaprida se retirara del mercado. Debido a que el motivo del retiro de cisaprida estuvo relacionado al riesgo de arritmias ventriculares graves, el presente informe se enfoca principalmente en la seguridad cardiovascular de domperidona.

### **Domperidona y prolongación del intervalo QT**

Entre 2005 y 2006, el sistema de farmacovigilancia de Canadá, recibió 9 notificaciones de trastornos del ritmo cardiaco, en pacientes de 2 meses a 74 años. En 8 casos la domperidona se había utilizado para trastornos de la motilidad gastrointestinal y gastroparesia diabética. Las notificaciones describían casos de prolongación del intervalo QT, *torsade de pointes*, arritmias, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, bradicardia y palpitaciones. En la mayoría de los casos se observó el uso de múltiples medicamentos en forma concomitante.<sup>7</sup>

En la literatura médica se han publicado casos de prolongación del intervalo QT asociados al uso de domperidona. Un estudio de casos y controles, evaluó la asociación entre el consumo de medicamentos que prolongan el intervalo QT y el riesgo de muerte súbita en la población general. El estudio incluyó el análisis de cisaprida, domperidona, eritromicina, claritromicina, y varios antipsicóticos. Del resultado del estudio se observó que el uso de estos medicamentos en la población general estaba asociado con un incremento significativo (casi 3 veces mayor) del riesgo de muerte súbita cardiaca. El riesgo estaba incrementado en mayor medida en los pacientes que utilizaron dosis diarias altas de medicamentos gastrointestinales y antipsicóticos. El riesgo fue mayor con el uso de domperidona (odds ratio [OR]=3,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,5-9,7) comparado con cisaprida (odds ratio [OR]=1,2; intervalo de

confianza [IC] del 95%, 0,4-3,3). Los autores atribuyeron el menor riesgo presentado con cisaprida, porque los casos no incluían medicación concomitante con inhibidores del citocromo CYP3A4.<sup>8</sup>

En otro estudio de casos y controles se evaluó la asociación entre medicamentos que prolongan el intervalo QT y paro cardíaco. Se observó un aumento estadísticamente significativo del riesgo en pacientes que recibieron medicamentos que prolongan en intervalo QT (odds ratio [OR] = 2.1, intervalo de confianza [IC] de 95%, 1.2-3.5). Domperidona y haloperidol fueron los fármacos que parecían tener los mayores riesgos. Las interacciones con otros fármacos aumentaron considerablemente el riesgo.<sup>9</sup>

También se ha informado una asociación significativa entre el tratamiento oral con domperidona y una prolongación del intervalo QT, en un estudio realizado en 31 neonatos y lactantes. Los autores recomendaron realizar controles del intervalo QT antes y después del tratamiento.<sup>10</sup>

En los últimos años, se ha realizado una revisión de la seguridad cardiovascular de domperidona. En 2010 se publicaron dos estudios epidemiológicos de casos y controles realizados en mayores de 18 años. El primer estudio concluyó que el uso de domperidona oral, se asoció con un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca, especialmente en pacientes que utilizaron dosis diarias mayores a 30 mg. El segundo estudio de casos y controles, que incluyó más de 80.000 personas, evaluó el riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita en usuarios de domperidona comparada con usuarios de inhibidores de la bomba de protones y no usuarios de estos medicamentos. Y concluyó que el uso de domperidona oral estaba asociado a un mayor riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita. El riesgo fue mayor en pacientes mayores de 60 años.<sup>11, 12</sup>

Estos dos estudios epidemiológicos dieron origen a advertencias de seguridad de las agencias sanitarias de Inglaterra, España y Canadá.<sup>13-15</sup>

En cuanto a la administración de domperidona por vía inyectable, es importante mencionar que debido al reporte de casos de muerte súbita, arritmias y paro cardíaco, se restringió la administración endovenosa, en muchos países, incluida Inglaterra que había aprobado su uso.<sup>1</sup>

### **Interacciones**

La domperidona se metaboliza a través del citocromo CYP3A4, por lo que todos los fármacos que inhiban o induzcan dicho sistema enzimático, podrían disminuir o aumentar los niveles de domperidona.

Se encuentra contraindicado el uso concomitante de domperidona con los siguientes fármacos: cisaprida, dronedarona, fluconazol, ketoconazol, pimozida, posaconazol, esparfloxacin, tioridazina y ziprosidona.<sup>16</sup>

En general, hay acuerdo en que se deberá evitar el empleo simultáneo de dos fármacos o más que prolongan el intervalo QT, debido al riesgo de adición de los efectos, que pueden llevar al desarrollo de una arritmia del tipo *torsade de pointes* grave y potencialmente mortal.

Cabe advertir que algunos fármacos, por ejemplo los antibacterianos macrólidos, pueden causar prolongación del intervalo QT por mecanismos dobles: al parecer tienen la capacidad intrínseca para prolongar el intervalo QT y la capacidad para inhibir el metabolismo de otro fármaco que prolonga el intervalo QT.<sup>17</sup>

Para más detalles, ver Anexo 1. Interacciones de domperidona.

### **Información disponible en los prospectos de especialidades medicinales en Argentina**

En Argentina se encuentran autorizadas 22 especialidades medicinales que contienen domperidona como monofármaco o en asociación con otros principios activos.<sup>18</sup> En su mayoría, la domperidona se encuentra asociada a otros fármacos, entre ellos: simeticona, alprazolam, bromazepam, ranitidina, ácido dehidrocólico y otros. Algunos de los cuales presentan interacciones potenciales con domperidona. Se encuentran registradas presentaciones de administración oral e inyectable, incluida la vía endovenosa, que ha sido restringida en otros países.

Se realizó un análisis de la información contenida en 19 prospectos disponibles en el sitio Web de la agencia sanitaria argentina. Se pudo observar que solo un prospecto hace referencia a los efectos adversos cardiovasculares de arritmias ventriculares y muerte súbita. Seis prospectos mencionan interacciones con inhibidores del citocromo CYP3A4. En cuanto a contraindicaciones, 2 prospectos mencionan que está contraindicada la co-administración con inhibidores del citocromo CYP3A4. Las fechas de actualización de los prospectos variaron entre 1998 y 2011.

### **Conclusiones**

- La evidencia disponible sobre la eficacia de domperidona en el RGE es limitada.

- La domperidona se ha asociado a un incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular, paro cardíaco y muerte súbita. Por lo tanto, no debería ser considerada como una alternativa de menor riesgo que cisaprida para el tratamiento del RGE.
- El RGE es una condición que suele resolverse de manera espontánea hacia los 18 meses de edad. De ser necesaria una intervención, el tratamiento de elección consiste en medidas dietéticas, medidas posturales, utilizar alimentos espesados o alginatos.
- Se recomienda a los profesionales de la salud, tener en cuenta el riesgo de prolongación del intervalo QT y evitar administrar domperidona en pacientes que toman concomitantemente inhibidores de CYP3A4 fuertes u otros medicamentos que también prolongan el intervalo QT.
- Considerar la realización de pruebas periódicas para controlar el intervalo QT, antes y después del tratamiento con domperidona.
- Los laboratorios fabricantes deberían incluir en los prospectos de domperidona información actualizada sobre seguridad.
- Se solicita a los profesionales de la salud, informar al sistema de farmacovigilancia, los casos de sospecha de reacciones adversas cardiovasculares asociadas al uso de domperidona.

### Anexo 1. Interacciones de domperidona

En las siguientes tablas se mencionan las interacciones de domperidona que aumentan el riesgo sobre la prolongación del intervalo QT. En la Tabla 1 se listaron los medicamentos que interactúan debido a su potencial efecto sobre la prolongación del intervalo QT y en la Tabla 2 se listaron los medicamentos que interactúan por su potencial inhibición del citocromo CYP3A4.

<b>Tabla 1. Fármacos con efecto potencial sobre la prolongación del intervalo QT*</b>		
<b>Probable mecanismo de acción: efectos aditivos sobre el intervalo QT</b>		
Alfuzosina	Haloperidol	Propafenona
Amitriptilina	Imipramina	Quetiapina
Apomorfina	Lapatinib	Quinidina
Asenapina	Levofloxacina	Quinina
Azitromicina	Lopinavir	Ranolazina
Cloroquina	Mefloquina	Salmeterol
Clorpromazina	Metadona	Saquinavir
Ciprofloxacina	Moxifloxacino	Solifenacin
Citalopram	Nelfinavir	Sotalol
Claritromicina	Norfloxacina	Sunitinib
Clomipramina	Nortriptilina	Telitromicina
Clozapina	Octreotida	Tetrabenazina
Dasatinib	Ofloxacino	Trazodona
Eritromicina	Ondansetron	Trifluoperazina
Flecainida	Paliperidona	Trióxido arsénico
Fosfato de sodio	Procainamida	Vardenafil
Granisetron	Prometazina	Voriconazol

<b>Tabla 2. Fármacos inhibidores del CYP3A4*</b>		
<b>Probable mecanismo de acción: inhibición del CYP3A4. Incremento en las concentraciones plasmáticas de domperidona.</b>		
Alprazolam	Ciclosporina	Lopinavir
Amiodarona	Delavirdina	Nelfinavir
Amlodipina	Diltiazem	Ranitidina
Amprenavir	Eritromicina	Ritonavir
Aprepitant	Fluoxetina	Saquinavir
Atazanavir	Fosamprenavir	Telaprevir
Atorvastatina	Ginkgo Biloba	Telitromicina
Bicalutamida	Imatinib	Ticagrelor
Cimetidina	Isoniazid	Verapamil
Ciprofloxacino	Itraconazol	Voriconazol
Claritromicina	Lapatinib	

\*Podrían existir interacciones no mencionadas en esta tabla, para obtener información mas específica comuníquese con el CIME.

## Bibliografía

- 1- Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex. Acceso: 6/06/12. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>
- 2- Sescam. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Manejo del reflujo gastroesofágico en la infancia. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha Vol 10 N°3 2009
- 3- Managing gastro-oesophageal reflux in infants. Drug and Therapeutics Bulletin. 2009; 47: 134-137 (on-line) Disponible en: <http://dtb.bmj.com>
- 4- MacLennan S, Augood C, Cash-Gibson L, Logan S, Gilbert RE. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;(4):CD002300
- 5- Jesús Flórez. Farmacología Humana. 5ª edición. Barcelona, España: Elsevier Masson. 2008
- 6- Pritchard DS, et al. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. Br J Clin Pharmacol 2005; 59: 725-9
- 7- Boletín Fármacos. Domperidona: Trastornos del ritmo cardíaco. Canadá (on-line) Fecha de actualización: 04/07 Acceso: 6/06/12 Disponible en: [http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/abr2007/advertencias-sobre-medicamentos-reacciones/#Domperidona:\\_Trastornos\\_del\\_ritmo\\_cardiaco.\\_Canadá](http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/abr2007/advertencias-sobre-medicamentos-reacciones/#Domperidona:_Trastornos_del_ritmo_cardiaco._Canadá)
- 8- Straus SM, et al. Non-cardiac QTC-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2005 Oct;26(19):2007-12
- 9- De Bruin, M.L et al. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTC-prolonging drugs. Br J Clin Pharmacol. 2007 February; 63(2): 216-223.
- 10- Djeddi D, et al. Effect of domperidone on QT interval in neonates. J Pediatr 2008; 153: 663-6
- 11- Van Noord C, Dielman JP, van Herpen G et al. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death. A population-based case-control study in the Netherlands. Drug Saf 2010;33:1003-1014
- 12- Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ et al. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:881-888
- 13- Health Canada. Santé Canada. Association of domperidone maleate with serious ventricular arrhythmias and sudden death [en línea] Canadá. Fecha de actualización: 2/03/12 Acceso: 6/06/12 Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/>
- 14- AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Domperidona y riesgo cardíaco [en línea] Madrid. España. Fecha de actualización: 2/12/11 Acceso: 6/06/12 Disponible en: <http://www.aemps.es/>
- 15- The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Direct Healthcare Professional Communication on domperidone and cardiac safety (on-line) London Fecha de actualización: 16/12/12 Acceso: 6/06/12 Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con140603.pdf>
- 16- DRUGDEX® System. Thomson Micromedex. Acceso: 06/06/12. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>
- 17- Karen Baxter. Stockley Interacciones farmacológicas. 2ª Edición en español. Barcelona Pharma Editores.2007
- 18- Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT (on-line) Argentina. Acceso: 11/06/12 Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar>

*El Boletín CIME-UNC es una publicación del Centro de Información de Medicamentos, destinado a profesionales sanitarios de la Provincia de Córdoba, que se publica on-line en <http://cime.fcq.unc.edu.ar> y en edición impresa en la Revista Tiempo Farmacéutico. Los artículos y notas publicados en Boletín CIME-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita. Los autores del Boletín CIME-UNC no necesariamente comparten las ideas o el contenido de los demás artículos publicados en la Revista Tiempo Farmacéutico, los que solo reflejan los criterios de sus autores.*