



Volumen 7, Número 4, Enero 2004

Expertos Invitados

● TOXICIDAD DE LA COCAÍNA EN EL RECIÉN NACIDO. DETECCIÓN Y PREVALENCIA. IDENTIFICACION DE FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD



Autor:

Dr. Óscar García-Algar

Columnista Experto de SIIC

Médico Adjunto, Servicio de Pediatría, Hospital del Mar. Profesor Asociado Médico de Pediatría, Universidad Autónoma de Barcelona

Institucion:

Servicio de Pediatría, Hospital del Mar, Barcelona, España

Introducción

No se conocen totalmente los efectos del uso prenatal de la cocaína en los recién nacidos, pero muchos estudios científicos demuestran que los hijos de madres que consumen cocaína durante el embarazo nacen antes de tiempo y con peso, talla y perímetro craneal menores, además de algunas publicaciones sobre consecuencias graves, como malformaciones cerebrales, cardíacas, esqueléticas, gastrointestinales y genitourinarias,¹⁻⁶ retraso del crecimiento intrauterino^{7,8} complicaciones obstétricas,³ y muerte súbita.² Es muy difícil estimar todas las consecuencias del uso de la droga por las mujeres embarazadas y es todavía más difícil determinar el peligro específico de una droga en particular sobre el feto, dado que generalmente consumen más de una. Aunque en algunas series de mujeres consumidoras puras de cocaína se han descrito complicaciones graves, hay muchos factores que dificultan determinar el impacto directo del uso de la cocaína durante la gestación, por ejemplo, cantidad y número de drogas que consume la madre, falta de cuidado prenatal, abuso y abandono de los niños por el estilo de vida de la madre, nivel socioeconómico, mala nutrición de la madre y otros problemas de salud y posibilidad de haber estado expuesta a enfermedades de transmisión sexual.^{9,10} En la década anterior los "bebés crack", o sea, los niños nacidos de madres adictas a la cocaína durante el embarazo, fueron declarados como una generación perdida. Se decía que iban a sufrir graves daños irreversibles, menor inteligencia y capacidades sociales reducidas. Después se determinó que esto había sido una exageración, ya que la mayoría de los "bebés crack" se recuperaban aparentemente bien. Sin embargo, no se debe interpretar como un signo positivo el hecho que estos niños parezcan normales. Con el uso de tecnología avanzada, se está descubriendo ahora que cuando los fetos se exponen a la cocaína durante el desarrollo, se producen cambios pequeños, pero muy importantes para el futuro, en particular respecto del comportamiento adecuado para el rendimiento escolar, como la capacidad de evitar las distracciones y la concentración a largo plazo.^{9,10}

No obstante, últimamente han aparecido publicaciones y revisiones que cuestionan algunos de los posibles efectos perjudiciales de la cocaína sobre el feto y el recién nacido.

^{3,10-12} En una revisión sistemática (metaanálisis) reciente, Frank y col. ¹² concluyen que no se ha podido demostrar que la exposición a la cocaína en el útero afecte al crecimiento físico, que no

parece afectar de forma independiente a las escalas de desarrollo durante los primeros 6 años de vida (aunque los datos son insuficientes para valorar esto en los recién nacidos pretérmino), que los efectos sobre el desarrollo motor son confusos, en todo caso transitorios y consecuencia de hecho de la exposición al tabaco, y que la exposición se puede asociar con alteraciones moderadas de algunas respuestas fisiológicas a estímulos de conducta que tienen un significado clínico desconocido. En suma, estos datos no confirman que la exposición a la cocaína en el útero tenga consecuencias adversas importantes sobre el desarrollo en la primera infancia y en todo caso no pueden separarse de las asociadas con otros riesgos ambientales o de exposición.

Consumo de cocaína

Actualmente el consumo de cocaína está experimentando un notable aumento en nuestro medio (según fuentes del Plan Nacional Sobre Drogas, dependiente del Ministerio del Interior) y en muchos países, ^{9,13} en todos los estamentos sociales y no sólo entre la clase social alta y determinados profesionales. Ello es debido a la baja capacidad de la cocaína para producir dependencia física y a sus efectos estimulantes, que producen una sensación de aumento de las capacidades de la persona.

Formas de administración

La cocaína disponible en nuestro medio es realmente clorhidrato de cocaína y tiene forma de polvo blanco. El consumo de cocaína se produce por vía intranasal (*esnifar*) ya que es el método más seguro de consumirla, aunque puede producir perforación del tabique nasal. También se puede administrar por vía intravenosa, en ocasiones junto con la heroína, pero este método entraña múltiples riesgos de infecciones como hepatitis B, hepatitis C y SIDA. Una forma de consumo de cocaína muy poco prevalente en nuestro medio es fumar la cocaína base (crack). Esta vía es la que supone mayores toxicidad y adicción.

Composición y efectos agudos

La cocaína (metiléster de benzoilecgonina) es una droga que se extrae de un arbusto llamado *Erythroxylon coca*, que crece en Sudamérica. Pertenece a la familia de las drogas estimulantes ya que actúa sobre el sistema nervioso central, activándolo a través de un bloqueo de la recaptación de aminas (dopamina sobre todo) que en principio es reversible, produciendo euforia, excitación, locuacidad, sensación de gran fuerza física y agudeza mental. Todo esto va acompañado de una serie de manifestaciones físicas que son el resultado del efecto estimulante de la cocaína a nivel de los distintos aparatos y sistemas del organismo, pudiendo aparecer taquicardia, hipertensión, aumento de la temperatura corporal, taquipnea, respiración irregular, midriasis arreactiva, bruxismo, movimientos estereotipados, alucinaciones táctiles o visuales, arritmias, convulsiones e incluso muerte por paro cardiorrespiratorio. Todas estas manifestaciones dependen de la dosis, de la vía de administración y de la forma de consumo.

Efectos a largo plazo

Su consumo continuado da lugar a cuadros de tipo paranoide que no ceden con el abandono del consumo y alucinaciones, siendo típicas las táctiles con sensación de que la piel es recorrida por insectos (síndrome de Magnan). Asimismo se ha observado disminución del flujo sanguíneo cerebral, riesgo de cardiopatía isquémica y de accidentes vasculares cerebrales, enfermedades pulmonares, necrosis hepática e hiperprolactinemia persistente.

Dependencia y síndrome de abstinencia

El consumo continuado de cocaína se justifica por la fuerte dependencia psíquica que produce. La capacidad o no de generar dependencia física continúa siendo un tema controvertido. El crack tiene mayor probabilidad de generar síndrome de abstinencia, con aparición de depresión, fatiga, irritabilidad, ansiedad, alteraciones del sueño y necesidad intensa de volver a consumir la sustancia (craving). Estos síntomas se presentan a las pocas horas de haber consumido la cocaína y desaparecen en un día en los casos de abuso leve, pero llegan a persistir hasta una semana si se

trata de un abuso grave.

Toxicidad de la cocaína en el hijo de madre consumidora

Se han descrito múltiples efectos secundarios,^{2,14-17} aunque la inconsistencia de los hallazgos y los problemas metodológicos, unidos a los problemas de seguimiento a largo plazo de los estudios realizados, hacen que la evidencia no sea convincente y que sean precisos nuevos estudios que tengan en cuenta otros factores del entorno fetal.

Efectos fetales

La cocaína atraviesa fácilmente la barrera placentaria, alcanzándose hasta un 80 % de las concentraciones plasmáticas de la madre,¹⁸ y como su eliminación es más lenta, supone mayor toxicidad para el feto. Disminuyen el riego y la oxigenación fetal, uterina y placentaria. Por lo tanto, la placenta no actúa como barrera para el paso de la cocaína y sus metabolitos (norcocaína y cocaetilena).¹⁸ Se ha descrito la asociación del consumo materno de cocaína con diversas malformaciones congénitas,³ pero en un estudio reciente¹¹ no se han encontrado diferencias entre el tipo o número de anomalías evidentes entre los recién nacidos expuestos y los no-expuestos, ni relación con la dosis o el tiempo de exposición a la cocaína en los casos encontrados. Algunos autores también han encontrado mayor frecuencia de abortos espontáneos y desprendimiento prematuro de la placenta.¹

Efectos neonatales

Valores bajos de Apgar, peso, talla y perímetro craneal.^{3,7,19} Mayor frecuencia de sufrimiento fetal agudo, prematuridad,³ bajo peso³ y retraso del crecimiento intrauterino,^{7,8} principalmente en hijos de madres consumidoras de dosis elevadas durante el tercer trimestre del embarazo, que es cuando ocurre el mayor crecimiento fetal. Algunos estudios³ concluyen que los efectos neonatales adversos asociados con la exposición fetal a la cocaína siguen una relación dosis-respuesta. En cambio, otros estudios¹⁰⁻¹² concluyen que las mujeres que consumen cocaína durante el embarazo presentan numerosas alteraciones en su vida que pueden influir en el curso de su gestación, entre las cuales el consumo de cocaína sólo es un marcador más que no parece influir en la prevalencia de bajo peso al nacer o de parto pretérmino. Entre otros efectos se ha descrito un aumento notable de los casos de enterocolitis necrotizante y de muerte súbita.² Sin embargo, en una revisión reciente¹² se concluye que no se ha demostrado que la exposición prenatal a cocaína sin exposición concomitante a opiáceos sea un factor independiente del síndrome de muerte súbita del lactante. La lactancia natural está contraindicada si la madre sigue consumiendo cocaína.

Trastornos neuroconductuales del recién nacido. A las pocas horas de nacer puede aparecer un cuadro parecido al síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos, con trastornos generales del sistema nervioso central (temblores, irritabilidad, hipertonia generalizada, hiperreflexia), respiratorios y digestivos, pero de poca intensidad clínica. Puede corresponder a un cuadro de intoxicación por la droga parecido al que presentan los adultos por una dosis excesiva, a un auténtico síndrome de abstinencia o a los trastornos neuroconductuales descritos en los recién nacidos hijos de madres consumidoras de cocaína.^{2,11,17} Este cuadro requiere medidas de apoyo como dieta hipercalórica frecuente a demanda y un ambiente tranquilo sin ruidos ni movimientos bruscos. Se ha podido establecer una diferencia entre los efectos sobre la conducta del recién nacido producidos por la cocaína (neonatos letárgicos) y sus metabolitos como la benzoilecgonina y norcocaína (signos de neuroexcitación).¹⁶ Como se demuestra en estudios de mujeres embarazadas consumidoras puras de cocaína,² estas alteraciones neuroconductuales pueden aparecer incluso si sólo se ha consumido cocaína durante el primer trimestre de la gestación, a diferencia de la heroína, que no causa síndrome de abstinencia neonatal si no se ha consumido durante el último mes del embarazo.

Alteraciones estructurales. Trabajos retrospectivos en niños expuestos a cocaína^{5,20} han sugerido

una incidencia aumentada de hemorragia periventricular y de quistes subependimarios y periventriculares. Sin embargo, los estudios prospectivos y controlados^{4,6} no han logrado encontrar una asociación entre la exposición intrauterina a la cocaína y las anomalías en las ecografías craneales.

Recientemente un estudio ha demostrado una correlación positiva entre la dosis de exposición a la cocaína y la incidencia de hemorragia subependimaria²¹.

Alteraciones de la conducta y el desarrollo

Se han realizado numerosos estudios sobre las consecuencias a nivel del crecimiento físico, desarrollo cognitivo, desarrollo motor, lenguaje y comportamiento, atención y afectividad, pero los efectos de la exposición prenatal a la cocaína sobre la estructura y la función del sistema nervioso central del recién nacido, aunque parecen dependientes en parte de la dosis, todavía no están plenamente demostrados.^{13,22} Existe una revisión¹² en la que concluyen que en niños menores de 6 años no existe evidencia convincente de que la exposición prenatal a la cocaína se asocie de manera independiente a efectos tóxicos del desarrollo tanto físico (crecimiento) como conductual, aunque estos datos son insuficientes en el caso de niños nacidos pretérmino. Después de controlar factores de confusión, los únicos efectos significativos son la disminución del crecimiento fetal para la edad gestacional y la afectación del desarrollo motor (esta última sólo presente hasta los 7 meses de vida). Consideran que deben tomarse estos datos como preliminares, debiéndose realizar más estudios. Si en el futuro se demuestra una toxicidad específica de la cocaína en el feto, probablemente ésta será de menor magnitud que la relacionada con la exposición al tabaco y al alcohol.¹² Un estudio reciente establece una relación positiva entre la dosis de exposición a la droga y pobre lenguaje receptivo (no el expresivo) al año de edad, después de controlar los factores de confusión.

²³ No obstante, la cuestión de si la cocaína ejerce efectos adversos a largo plazo sobre el sistema nervioso central humano en desarrollo todavía no se ha resuelto, en gran parte debido a limitaciones metodológicas de los estudios existentes.^{10,11} Finalmente, en el último estudio publicado,²⁴ no se han encontrado diferencias en la exploración neurológica a los 6 años entre los niños expuestos a la cocaína durante el embarazo y un grupo control, aunque sin excluir deficiencias más sutiles en los niños expuestos. La conclusión de este trabajo es que las anomalías neurológicas que se encuentran en estos niños no se pueden atribuir automáticamente a la exposición a la cocaína, aunque hay que poner en marcha estudios adicionales.

Alteraciones del metabolismo energético cerebral

Se ha sugerido la aparición de anomalías del metabolismo energético en el cerebro de los recién nacidos expuestos a la cocaína durante la vida intrauterina.²⁵ Este estudio ha examinado los efectos neurotóxicos de la exposición prenatal a la cocaína mediante espectroscopia con resonancia magnética de protones, encontrando, al igual que en los adultos consumidores, un aumento de creatinina junto con un valor de NA (N-acetil aspartato, marcador de integridad neuronal) relativamente normal en el lóbulo frontal de niños expuestos con problemas de atención y conducta según los padres. Así pues, destaca, en ausencia de anomalías estructurales, una alteración del metabolismo energético celular (probablemente como resultado de múltiples episodios de flujo sanguíneo uterino disminuido hacia el feto).

Detección del consumo de cocaína durante el embarazo

Dado el ambiente que rodea a la madre embarazada consumidora de drogas, con frecuencia es difícil obtener información fiable sobre el consumo de sustancias tóxicas para el feto: si se pregunta de forma directa al respecto, puede recibirse una respuesta negativa. Por ello, a menudo la sospecha es clínica, tanto por los síntomas maternos como del RN.

Existen diversos métodos de detección del consumo de cocaína durante el embarazo, de acuerdo con el sustrato biológico (biomarcador) que se analiza.

1. Entrevista por cuestionario.²⁶ Se han utilizado diversas técnicas para disminuir el número de

embarazadas que niegan su consumo de tóxicos: entrevista mediante un cuestionario estructurado que se pasa en varias ocasiones durante la gestación, llevado a cabo por la misma persona y creando un ambiente de confianza y con incentivos; usar la técnica "bogus pipe-line", que consiste en comentarle a la mujer antes de realizar la entrevista que se verificará la existencia o no de consumo de drogas mediante una prueba de laboratorio muy sensible. A pesar de todo ello, sólo se consigue una sensibilidad del 65% y una de especificidad del 100%, con 55% de falsos negativos y un 0% de falsos positivos. El principal inconveniente de la entrevista materna es que es una prueba que requiere mucho tiempo y de sensibilidad muy baja.²⁶

2. Orina de la madre y el RN²⁶

- *Ventajas.* La recolección es fácil y no invasiva. En la orina se pueden encontrar grandes concentraciones de tóxicos y no suelen haber proteínas o células que alteren los resultados.
- *Limitaciones.* Tiene una sensibilidad de 37%, y entre 30% y 60% de falsos negativos. Sólo detecta los casos de consumo reciente (pocos días antes), la retrospectividad de la prueba no es superior a las 72 horas tras el último consumo. Examina principalmente la benzoilecgonina (el principal metabolito urinario de la cocaína), pero sólo si está presente en concentraciones elevadas (superiores a 150 ng/ml).

3. Meconio^{16,18,26,27}

- *Ventajas.* Es fácil de obtener. La droga está presente en él en altas concentraciones acumuladas y se puede detectar hasta los 3 días tras el parto. Tiene un coste similar al análisis de orina. Tiene sensibilidad de 87% y especificidad de 100%, con 32% de falsos negativos y un 0% de falsos positivos. Es el método ideal para la detección perinatal de drogas por su elevada sensibilidad y la facilidad para recogerlo.²⁶
- *Limitaciones.* Sólo se detecta a partir del primer trimestre del embarazo (ya que la formación de meconio empieza en la semana 12) y son las fases precoces del embarazo las que se consideran la etapa crítica para el desarrollo del sistema nervioso central.

4. Pelo de la madre^{26,28,30}

- *Ventajas.* Detecta el consumo retrospectivamente durante un largo período de tiempo. Tiene sensibilidad de 100% y especificidad de 68%, con 0% de falsos negativos.
- *Limitaciones.* Tiene 13% de falsos positivos, seguramente debido a la exposición pasiva del pelo a drogas presentes en el ambiente formando parte del humo o en forma de partículas en el aire o la ropa. Su coste es elevado. Junto con el meconio, el pelo tiene la mayor sensibilidad para la detección perinatal de cocaína y opiáceos, pero su principal inconveniente es la posibilidad de resultados falsamente positivos asociados con la exposición pasiva a las drogas.²⁶

5. Pelo del RN.^{4,6,21,31-35} Tiene sensibilidad, especificidad y valor predictivo elevados. Sólo crece durante los últimos 4 meses del embarazo.

Es importante que los resultados positivos obtenidos mediante las tres últimas técnicas por radioinmunoensayo sean confirmados mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas. Según un estudio,³⁵ el control de rutina mediante entrevista y búsqueda de tóxicos en orina, sólo detectaría el 42% de la madres consumidoras de cocaína pero el 93% de éstas presentan un consumo elevado, por lo que detectaría el 79% de los casos del grupo de elevada exposición. La búsqueda de metabolitos adicionales de la cocaína puede ayudar a reducir los falsos negativos.

Identificación de factores de susceptibilidad

Esta identificación se basa en dos aspectos fundamentales, que no se conocen completamente:

Dosis-respuesta.⁷ Aquellos fetos cuyas madres consumen más cocaína son más susceptibles de presentar efectos adversos. Dada la posibilidad de obtener datos sobre la cantidad en meconio y pelo, es necesario establecer a partir de qué dosis hay riesgo de toxicidad. Es difícil determinar si existen anomalías relacionadas con el tiempo y la dosis de exposición porque la cantidad real consumida es desconocida, la pureza de la droga puede variar y la memoria de los consumidores es escasa y poco fiable.³

Factores de susceptibilidad farmacogenéticos.^{36,37} La barrera placentaria no se comporta como tal barrera fisiológica para el paso de la cocaína y sus metabolitos de la sangre materna a la sangre fetal.¹⁶ Tanto la madre como el feto según la actividad del citocromo CYP3A (también 1A, 2A y quizás 2B) hepático pueden generar especies metabólicas tóxicas de la cocaína (norcocaína y N-OH-norcocaína).

^{36,37} La actividad de algunos de estas enzimas presentan polimorfismos genéticos en la población general. Se ha descrito la detección de cocaína, cocaetilena, norcocaína y benzoilecgonina en meconio y también en líquido amniótico.

^{16,17,26,27,38} Esta determinación ofrece mejores resultados que en sangre de cordón y permite estudiar si existe tal susceptibilidad genética. La presencia de benzoilecgonina se ha asociado con un cuadro neuroexcitatorio y la cocaína se ha asociado a neonatos letárgicos.^{2,16}

Conclusiones

Un número de recién nacidos cada vez mayor ha estado expuesto prenatalmente a la cocaína, aunque las consecuencias del consumo de esta droga durante el embarazo no se comprenden del todo.

Los efectos de la cocaína se manifiestan principalmente por su acción sobre los receptores aminérgicos del sistema nervioso central y periférico. Alteraciones en el desarrollo, fisiológicas y del comportamiento observadas en el recién nacido parecen ser debidas a la cocaína, pero estos hallazgos pueden estar sesgados por variables de confusión tales como el uso concomitante de otras drogas, factores ambientales y el tiempo, dosis y tipo de consumo de la cocaína.

El manejo clínico de los niños expuestos a la cocaína requiere prestar atención a las consecuencias que pueden aparecer inicialmente en el recién nacido y posteriormente a largo plazo. El hecho de detectar precozmente la exposición intrauterina a la cocaína garantizará un seguimiento estrecho del recién nacido después del alta, controlando con especial interés en estos niños el desarrollo como parte del programa del niño sano y aplicando medidas de intervención en caso necesario. Para una embarazada consumidora de cocaína, si ha dejado de consumirla en el tercer trimestre, el rango de complicaciones medicas comúnmente asociadas (por ejemplo, bajo peso o prematuridad) se ve significativamente disminuido. Estos datos apoyan la importancia de la búsqueda activa del consumo de cocaína en todas la embarazadas y el necesario asesoramiento de aquellas en las que se obtengan datos o resultados positivos.

Situación actual de esta línea de investigación tras concluir el trabajo original

Se ha puesto en marcha un ensayo prospectivo, cuyo diseño es de cohorte, que pretende estudiar la siguiente hipótesis: la clínica que manifiestan los recién nacidos expuestos a la cocaína durante el embarazo podría estar relacionada no sólo con la dosis sino también con factores de susceptibilidad de la madre y el feto respecto de su capacidad de activar la cocaína a especies metabólicas tóxicas.

La pregunta de investigación de este trabajo es la siguiente: ¿La clínica que manifiestan los recién nacidos expuestos a la cocaína durante el embarazo está relacionada con factores de susceptibilidad de la madre y el feto respecto de su capacidad de activar la cocaína a especies metabólicas tóxicas? Los objetivos de este estudio son los siguientes:

- Comprobar si la clínica que manifiestan los recién nacidos expuestos a la cocaína durante el embarazo está relacionada con factores de susceptibilidad de la madre y el feto respecto de su capacidad de activar la cocaína a especies metabólicas tóxicas.

- Confirmar que la cocaína produce efectos adversos sobre el recién nacido.

Actualmente se ha iniciado la fase de recolección de datos, y en los próximos meses se completará el estudio y se podrá contrastar la hipótesis de trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. García A, Mur A. Cocaína y embarazo: repercusión sobre la gestante, el feto y el recién nacido. *Med Clin (Barc)* 1989;93:538-542.
2. Viñolas M, Mur A, López MA y cols. Resultados perinatales del hijo de madre cocainómana. *An Esp Pediatr* 1995;42:49-51.
3. Behnke M, Davis D, Garvan CW y cols. The search for congenital malformations in newborns with fetal cocaine exposure. *Pediatrics* 2001;107:e74.
4. Dusick AM, Covert RF, Schreiber MD y cols. Risk of intracranial hemorrhage and other adverse outcomes after cocaine exposure in a cohort of 323 very low birth weight infants. *J Pediatr* 1993;122:438-445.
5. Cohen HL, Sloves JH, Laungani S y cols. Neurosonographic findings in full-term infants born to maternal cocaine abusers: visualization of subependymal and periventricular cysts. *J Clin Ultrasound* 1994;22:327-333.
6. Behnke M, Davis D, Conlon M y cols. Incidence and description of structural brain abnormalities in newborns exposed to cocaine. *J Pediatr* 1998;132:291-294.
7. Chiriboga CA, Brust JC, Bateman D y cols. Dose-response effect of fetal cocaine exposure on newborn neurologic function. *Pediatrics* 1999;103:79-85.
8. Miller JM, Boudreaux MC. A study of antenatal cocaine use-Chaos in action. *Am J Obst Gynecol* 1999;180:1427-1431.
9. La cocaína, abuso y adicción. NIDA. Series Reports. 2001. (<http://www.nida.nih.gov>)
10. Chavkin W. Cocaine and pregnancy – time to look at the evidence. *JAMA* 2001;285:1626-1628.
11. Chiriboga CA. Neurological correlates of fetal cocaine exposure. *Am N Y Acad Sci* 1998;846:109-125.
12. Frank DA, Augustyn M, Knight WG y cols. Growth, development and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure. A systematic review. *JAMA* 2001;285:1613- 1625.
13. Askin DF, Diehl-Jones B. Cocaine: Effects of in utero exposure on the fetus and neonate. *J Perinat Neonatal Nurs* 2001;14:83-102.
14. García JJ, Ramos J, Martínez A y cols. Intoxicación aguda por cocaína en un lactante. *An Esp Pediatr* 1990;33:582-583.
15. Gallart A. Repercusión del consumo de drogas en el recién nacido. *An Esp Pediatr* 1990;33(supl 43):234-241.
16. Konkol RJ, Murphey LJ, Ferriero DM y cols. Cocaine metabolites in the neonate: potential for toxicity. *J Child Neurol* 1994;9:242-248.
17. Oyler J, Darwin WD, Preston KL y cols. Cocaine disposition in meconium from newborns of cocaine-abusing mothers and urine of adult drug users. *J Anal Toxicol* 1996;20:453-462.
18. Schenker S, Yang Y, Johnson RF y cols. The transfer of cocaine and its metabolites across the term human placenta. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:329-339.
19. Bateman DA, Chiriboga CA. Dose-response effect of cocaine on newborn head circumference. *Pediatrics* 2000;106:E33.
20. Singer LT, Yamashita TS, Hawkins S y cols. Increased incidence of intraventricular hemorrhage and development delay in cocaine-exposed, very low birth weight infants. *J Pediatr* 1994;124:765-771.
21. Frank DA, McCarten KM, Robson CD y cols. Level of in utero cocaine exposure and neonatal ultrasound findings. *Pediatrics* 1999;104:1101-1105.
22. Frank DA, Augustyn M, Zuckerman BS. Neonatal neurobehavioral and neuroanatomic correlates of prenatal cocaine exposure problems of dose and confounding. *Ann N Y Acad Sci* 1998;846:40-50.
23. Siner LT, Arendt R, Minnes S y cols. Developing language skills of cocaine-exposed infants. *Pediatrics* 2001;107:1057-1064.
24. Hurt H, Giannetta J, Brodsky NL y cols. Are the neurologic correlates of in utero cocaine exposure at age 6 years? *J Pediatr* 2001;138:911-915.
25. Smith LM, Chang L, Yonekura L y cols. Brain proton magnetic resonance spectroscopy and imaging in children exposed to cocaine in utero. *Pediatrics* 2001;107:227-231.
26. Ostrea EM, Knapp DK, Tannenbaum L y cols. Estimates of illicit drug use during pregnancy by maternal interview, hair analysis, and meconium analysis. *J Pediatr* 2001;138:344-348.
27. ElSohly MA, Kopycki W, Feng S y cols. Identification and analysis of the major metabolites of cocaine in meconium. *J Anal Toxicol* 1999;23:446-451.
28. Fox CH. Cocaine use in pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 1994;7:225-228.

29. Marques PR, Tippetts AS, Branch DG. Cocaine in the hair of mother-infant pairs: quantitative analysis and correlations with urine measures and self-report. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1993;19:159-175.
30. Klein J, Karaskov T, Koren G. Clinical applications of hair testing for drugs of abuse – the Canadian experience. *Forensic Sci Int* 2000;107:281-288.
31. Kintz P, Mangin P. Determination of gestational opiate, nicotine, benzodiazepine, cocaine and amphetamine exposure by hair analysis. *J Forensic Sci Soc* 1993;33:139-142.
32. Koren G. Measurement of drugs in neonatal hair; a window to fetal exposure. *Forensic Sci Int* 1995;70:77-82.
33. Samperiz S, Millet V, Arditti J y cols. Value of toxicological research in newborn infants of addicted mothers by the study of several samples. *Arc Pediatr* 1996;3:440-444.
34. Ursitti F, Klein J, Koren G. Clinical Utilization of the neonatal hair test for cocaine: a four-year experience in Toronto. *Biol Neonate* 1997;72:345-351.
35. Koren G, Klein J, McMartin K. Diagnosing intrauterine exposure to cocaine by hair testing: six years of clinical use. *Ther Drug Monit* 1998;20:478-480.
36. Ladona MG, González ML, Rane A y cols. Cocaine metabolism in human fetal and adult liver microsomes is related to cytochrome P450 3A expression. *Life Sci* 2000;68:431-443.
37. Pellinen P, Kulmala L, Konttila J y cols. Kinetic characteristics of norcocaine N- hydroxylation in mouse and human liver chromosomes: involvement of CYP enzymes. *Arch Toxicol* 2000;74:511-520.
38. Lester BM, ElSohly MA, Wright LL y cols. The Maternal Lifestyle Study: drug use by meconium toxicology and maternal self-report. *Pediatrics* 2001;107:309-317.

● ANALISIS DE INTERVALOS ELECTROCARDIOGRAFICOS EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA



Autor:

Dr. Lavjay Butani
Columnista Experto de SIIC

Profesor Asistente, especializado en Nefrología Pediátrica, Departamento de Pediatría

Institucion:

University of California, Davis Medical Center, Sacramento, California, EE.UU.

Importancia del monitoreo cardíaco en la enfermedad renal terminal

Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica (IRC) y especialmente aquellos con enfermedad renal terminal (ERT) se encuentran en altísimo riesgo de muerte por enfermedad cardíaca. De hecho, información proveniente de todo el mundo demuestra que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en esta población y ocasiona aproximadamente el 50% de la mortalidad general.¹ Más de la mitad de la mortalidad cardíaca se clasifica como causada por ataque cardíaco o como arritmias. La importancia social de esto es aún más notoria cuando uno reconoce que aun luego del transplante renal la mortalidad y morbilidad cardiovascular permanecen elevadas; de hecho, la muerte con un injerto exitoso continúa siendo la causa principal de pérdida de homoinjertos.² Es entendible que los adultos mayores tienen una alta incidencia de factores de riesgos cardíacos preexistentes y comorbilidades como aterosclerosis e hipertensión. El riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares se ve acelerado tras la aparición de IRC como resultado de anemia crónica,³ hipertensión sostenida,⁴ hiperlipidemia,^{5,6} hiperhomocisteinemia,⁷ hiperparatiroidismo⁸ y quizás hasta el mismo entorno urémico,⁹ que son todos factores predominantes en estos pacientes y que individualmente suman a este riesgo. Datos actuales también sugieren que adultos jóvenes y niños, en quienes se esperaría encontrar baja incidencia de enfermedades cardíacas preexistentes, mueren en forma desproporcionada por causas cardiovasculares. La *European Dialysis and Transplant Association* informó que el 41% de

las muertes en niños con ERT se relacionaban con causas cardiovasculares; la mayoría de éstas eran repentinas e inesperadas.¹⁰ De manera similar, una incidencia muy alta de mortalidad cardíaca se reportó en niños con ERT registrados en el *U. S. Renal Data Systems* (USRDS)¹¹ y también en el registro de los receptores transplantados pediátricos en el *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study* (NAPRTCS).¹² Un análisis de los datos del USRDS indica que las muertes de causa cardiovascular abarcaban casi el 23% de todas las muertes en niños y adultos jóvenes; aun el grupo de niños de menor edad estudiado (0-4 años) tenía una proporción muy importante de muertes (18% - 36%) atribuible a causas cardíacas. Es de notar que, en cada grupo de edades, el ataque cardíaco fue la causa más común de muerte, seguida por arritmias y cardiomiopatía.¹¹ Una vez que se reconoció la importancia de la mortalidad cardíaca en la población con ERT y que la mayoría de las muertes cardíacas son repentinas y se pueden relacionar con las disritmias, surge un interrogante: ¿Tiene el electrocardiograma (ECG) de rutina un papel en la predicción de la morbilidad y mortalidad en pacientes con IRC y ERT y, si así lo es, puede ser una herramienta de tamizaje útil en estos pacientes? Los ECG no son costosos y se encuentran disponibles aun en países en desarrollo; más aún, no hay necesidad de tecnología costosa, como la de los ecocardiogramas, y de esta manera se evita la dependencia de médicos o técnicos altamente entrenados para interpretar estos estudios.

El enfoque de este informe será analizar los datos de una variedad de intervalos electrocardiográficos en pacientes con IRC y ERT y evaluar la utilidad de estos intervalos como predictores de morbilidad cardíaca. El propósito en este artículo fue poner el acento en los datos pediátricos; debido a que esa información es muy limitada, se mencionarán también estudios de adultos cuando contengan resultados importantes.

El significado de varios intervalos del ECG

Varios intervalos del ECG han sido utilizados para evaluar la morbilidad, especialmente la relacionada con la adquisición de arritmias ventriculares. El más comúnmente usado de estos intervalos es el intervalo QT. El intervalo QT y el intervalo QTc (intervalo QT corregido según frecuencia cardíaca), los cuales se miden desde el comienzo de la onda Q hasta el final de la onda T, proveen una medida cuantitativa, aunque imperfecta, de la despolarización y repolarización ventricular.¹³ La prolongación del intervalo QTc se entiende como reflejo de una demora en la repolarización del miocardio ventricular; esto permite la formación de circuitos de reentrada, dando pie finalmente al comienzo de arritmias ventriculares. La prolongación del QTc ha sido predictor de mortalidad cardiovascular en pacientes con el síndrome congénito de QT largo,¹⁴ en adultos con infartos miocárdicos recientes¹⁵ y en pacientes con disfunción ventricular izquierda.¹⁶ Dos estudios también han demostrado que la prolongación del intervalo QTc es un predictor de morbilidad y mortalidad cardíaca aun en la población aparentemente sana.^{17,18} Otros intervalos del ECG que se han utilizado en la práctica médica son la dispersión del intervalo QT (QTd) y del QTc (QTcd), y menos comúnmente el intervalo punta de T fin de T (Tpeak - Tend). La duración de los potenciales de acción varía de una región del corazón a otra y también dentro de las diferentes capas del corazón. Cualquier exageración en este desequilibrio puede permitir la formación de circuitos de reentrada precipitando arritmias ventriculares. El QTd/QTcd, un reflejo del desequilibrio "regional", se calcula mediante la diferencia entre el máximo y el mínimo intervalo QT/QTc medido en todas las derivaciones del ECG. Por otro lado, la dispersión del intervalo punta de T fin de T (la diferencia entre la máxima y la mínima duración del punta de T fin de T) es una medida del desequilibrio "transmural" (epicárdico versus endocárdico);¹⁹ de la misma manera, un aumento en este intervalo puede incrementar la propensión a disritmias que amenacen la vida del paciente. Mientras que no existen suficientes datos sobre la dispersión del intervalo punta de T fin de T como predictor de la mortalidad cardíaca, el QTd/QTcd ha sido estudiado extensamente con resultados conflictivos. Muchos investigadores han demostrado la utilidad del QTd/QTcd para predecir arritmias en pacientes con síndrome congénito de QT alargado²⁰ y en niños con cardiomiopatía dilatada,²¹ y también para predecir la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda¹⁶ y aun en la población adulta sana general.¹⁸ Otros investigadores no han encontrado que el QTd/QTcd sea de gran valor predictivo.^{22,23} Es más, la utilidad clínica de la medida de la dispersión del QT se ve

severamente limitada por su limitada reproducibilidad, un ítem que será tratado en la sección correspondiente.

Estudios de evaluación del intervalo QTc y QTcd en pacientes con IRC y ERT

Los datos pediátricos de los anteriormente mencionados intervalos electrocardiográficos en el ámbito de la IRC/ERT son limitados. Una búsqueda bibliográfica en MEDLINE aportó sólo 4 estudios que describen resultados del monitoreo con ECG en niños con insuficiencia renal, todos con pequeño número de sujetos.²⁴⁻²⁷ Una cantidad mucho mayor de literatura, aunque predominantemente descriptiva, se encuentra disponible sobre adultos.

En esta sección, realizaré una revisión de datos de ECG en pacientes con IRC (incluyendo receptores de trasplante renal) y bajo diálisis, en forma separada.

Pacientes con IRC y receptores de trasplantes. No se encuentran disponibles datos sobre monitoreo electrocardiográfico en la población adulta con IRC previos a la diálisis. Sin embargo, 3 de los antes mencionados 4 estudios pediátricos incluyen niños con IRC.²⁴⁻²⁶ Bosh y col. efectuaron monitoreo con ECG a 44 niños; 11 eran receptores de trasplante renal y 13 tenían IRC, con creatinina sérica media (\pm desviación estándar) de 4.7 (2.1) mg/dl. Los investigadores emplearon el monitoreo Holter de 24 horas y midieron la duración del QT y del QTc con intervalos de 3 horas. Allí encontraron que la media del intervalo QTc en el grupo con IRC estuvo persistentemente elevada por $>10\%$ de lo "normal". La mayoría de los pacientes (9/13; 70%) tenía una marcada elevación del QTc (20% - 40% mayor que lo normal), aunque 5 de esos 9 niños eran hipocalcémicos.²⁴ En los 11 receptores de trasplante, la media general del QTc fue normal; pero 3 de estos 11 sujetos también tenían prolongación importante del QTc.

Los otros dos subsecuentes estudios pediátricos evaluaron varios parámetros relacionados con el QT, pero esta vez se prefirieron medidas aisladas de ECG en vez del monitoreo Holter. Kocak y col. encontraron que en comparación con un grupo control de 372 niños sanos, los 14 niños con IRC tenían una media más alta de QT, QTc, QTd y QTcd, pero el número de sujetos era demasiado pequeño para que las diferencias fueran estadísticamente significativas. Cuando en sus datos se incluyó la cohorte entera de niños con IRC y ERT, las diferencias alcanzaron significación.²⁵ Los 2 factores predictivos de la prolongación del QTc en toda la cohorte estudiada (la cual incluía a los pacientes en diálisis) fueron larga duración de la insuficiencia renal (>2 años) y función ventricular sistólica izquierda disminuida. Nuevamente, un porcentaje importante de los niños estudiados (44%) eran hipocalcémicos. El estudio de Kocak no incluye receptores de trasplantes. Nuestro propio estudio se llevó a cabo con la intención de determinar el intervalo QTc en niños con IRC sin hipocalcemia o hipokalemia.²⁶ Se llevó a cabo en la Universidad de California (Davis Medical Center) un monitoreo prospectivo con ECG durante la visita clínica de rutina de 20 niños con IRC y 16 con trasplante renal; sumado al examen físico y de laboratorio estándar, se les realizó un ecocardiograma. El intervalo QTc se calculó en la derivación II del ECG utilizando la fórmula de Bazett por un solo observador y fue considerado normal si era inferior a 440 ms.²⁸ El intervalo QTc medio en los niños con IRC y en el postrasplante fue normal. Ninguno de los niños con IRC tenía prolongación del QTc, pero sí 2 de los 16 (12.5%) receptores de trasplante (451 ms en cada uno de ellos). En nuestro estudio, nosotros encontramos una correlación significativa entre la dilatación ventricular izquierda (DVI) ecocardiográfica y la prolongación del QTc en la cohorte con IRC (prueba exacta de Fisher, $p = 0.02$); el riesgo relativo de la prolongación del QTc fue 14 (intervalo de confianza del 95%, 2.1-92.6) para sujetos con DVI.

Los datos en la población adulta receptora de trasplantes son limitados e incongruentes.

Mientras que un estudio mostró que el QTcd en receptores adultos de trasplante renal estables, con buena función renal y a quienes se administraba ciclosporina no era diferente de los controles comparables,²⁹ otros trabajos demostraron que pacientes similares tenían una media de QTcd significativamente más larga.³⁰ Muchos informes anecdóticos de muertes súbitas y arritmias ventriculares graves con prolongación del QTc en receptores de trasplantes tratados con tacrolimus elevan el nivel de preocupación sobre este tema, considerando el riesgo incrementado para la

prolongación del Qtc en esta población. Esto se relaciona, en parte, con la cantidad de medicamentos que estos pacientes reciben, lo que incrementa el riesgo de arritmias producidas por fármacos.

31-33

Pacientes en diálisis . Se encuentran disponibles muchos más datos sobre monitoreo electrocardiográfico en la población adulta en diálisis. Tres de los cuatro estudios pediátricos mencionados previamente incluían niños que recibían alguna clase de diálisis y serán analizados primero. El estudio de Bosch incluía 11 niños en hemodiálisis (HD) y 10 en diálisis peritoneal (DP); los niños recibiendo HD se estudiaron el día que efectuaban la misma y en un subgrupo, el Holter se repitió en días con y sin diálisis.²⁴ Similar a lo observado en los pacientes con IRC, porcentajes importantes de los pacientes con HD (72%) y con DP (50%) tenían al menos un intervalo QTc >20% de lo normal. La media del intervalo QTc fue más alta en los pacientes con HD comparada con los de DP; es más, se notó un incremento en el intervalo Qtc en los pacientes con HD inmediatamente al final de la sesión de diálisis. Kocak y col. encontraron de forma similar que todos los indicios de repolarización cardíaca eran más prolongados en pacientes con HD (QTc media 448.3 ms; QTcd media 45 ms), seguidos por los pacientes en DP (QTc media 439.2 ms; QTcd media 42.4 ms), en comparación con los valores controles de 398 ms para el QTc y 29.9 ms para el QTcd.²⁵ Sin embargo, un estudio publicado recientemente encontró resultados contrarios.²⁷ En un pequeño grupo de niños en HD, los investigadores encontraron que la media del QTd no difería de la publicada en las normas de niños sanos.²⁴ Es de notar que los autores en este estudio no informaron datos sobre el QTc.

Los datos de la población adulta en tratamiento dialítico han demostrado de manera constante prolongaciones en el intervalo QTc en comparación con los controles; algunas muestran, incluso, mayor incremento luego de la sesión de HD. Los estudios que incluyeron una población más sana y joven de adultos y al mismo tiempo excluyeron los que padecían enfermedades cardíacas obvias mostraron prevalencia inferior de prolongación del QTc;³⁵ algunos, pero no todos, observaron una prolongación del QTcd luego de la HD, aun en una cohorte relativamente sana de HD.³⁶ Estas anomalías del ECG son aún más pronunciadas cuando se incluyen todos los pacientes en HD. Howse y col., de hecho, notaron una prolongación marcada del QTcd en su población en HD aun antes del comienzo de su sesión de HD (QTcd media 90.6 ms), con incremento en el QTcd luego de la HD a 117.3 ms³⁷ También se observó que los adultos con DP tenían alta prevalencia de la prolongación del QTc y hasta del QTcd, aunque de manera no tan notoria como en los pacientes bajo HD.³⁸ Pocos estudios han podido encontrar una relación entre las anomalías del ECG y los índices de estructura o función cardíaca, aunque esto puede obedecer a las muestras pequeñas y a la potencia limitada. Como una excepción, Yildiz y col. encontraron en su estudio que el QTcd se correlacionaba directamente con la hipertrofia ventricular izquierda y con el índice de masa ventricular en los pacientes en HD.³⁸ Los mismos investigadores, en un estudio longitudinal subsecuente en pacientes con HD, demostraron una disminución importante del intervalo QTcd por 3 meses en el control de pacientes con trasplante renal.³⁹ En análisis multivariado, el decremento en el QTcd se correlacionó notoriamente con la disminución en el índice de masa ventricular en los pacientes luego del trasplante. En contraste, Suzuki y col. encontraron correlación entre prolongación del QTc y diabetes, y también con una escasa fracción de eyección cardíaca, datos comparables con los de Kocak y los nuestros.^{25,26,40}

Cuáles son las consecuencias clínicas de la prolongación del QTc y del QTcd incrementado en pacientes con enfermedad renal

Poco ha sido publicado sobre las consecuencias clínicas de las anomalías de los intervalos electrocardiográficos vistos en la población con IRC. Suzuki y col. investigaron la asociación entre el intervalo QTc y las arritmias ventriculares en una grabación Holter de 24 horas en 42 pacientes adultos en HD.⁴⁰ Los pacientes que mostraban contracciones ventriculares prematuras complejas (PVC) en su Holter tenían un intervalo QTc medio mayor comparado con aquellos que o no tenían

PVC o tenían PVC simples (447.9 ± 14.4 ms vs. 425.6 ± 25.8 ms respectivamente; $p = 0.03$). Desafortunadamente, debido a que se trata de un estudio de observación, una relación causa y efecto entre el intervalo QTc y las PVC no se puede determinar. Un estudio más reciente efectuado por Beaubien y col. es el único, en mi conocimiento, que evalúa directamente el efecto de las anormalidades del ECG sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la población en diálisis.⁴¹ En este análisis retrospectivo, 147 pacientes adultos con ERT que comenzaron con DP o HD entre 1990 y 1994, con ECG satisfactorio técnicamente realizado dentro del primer mes antes del comienzo de la diálisis, fueron seguidos por un período de 5-9 años. Los principales objetivos del estudio fueron la mortalidad cardiovascular, la mortalidad total y la mortalidad relacionada con arritmias. La media del QTcd de la población estudiada fue 74 ms. Luego de un tiempo medio de seguimiento de 112 meses, los investigadores encontraron que, en comparación con los pacientes con un QTcd

Algunos factores de importancia que deben ser tomados en cuenta para la correcta interpretación de los datos del ECG:

1. Pocos investigadores han realizado análisis longitudinales de los distintos intervalos en pacientes con IRC para determinar qué tan consistentes eran las anormalidades detectadas, y ninguno ha investigado la reproducibilidad a corto o largo plazo de las observaciones en esta población. Estudios realizados en pacientes sanos han instalado interrogantes sobre la exactitud de las medidas de dispersión del ECG, especialmente en relación con su validez para reflejar una conducción ventricular no homogénea.⁴² Por lo tanto algunas de las incongruencias dentro de los varios estudios puede ser resultado de problemas originados en errores de medición y de escasa reproducibilidad entre observadores y del mismo observador del QTcd y del QTd.^{43,44}
2. Uno debe tener en cuenta que los QTc y QTcd medidos en un ECG estándar son muy diferentes de aquellos medidos en un estudio Holter y que los dos no se pueden utilizar indistintamente.²⁸
3. Por último, un tema que todavía queda pendiente es determinar claramente el mecanismo de la prolongación del QTc y del incremento del QTcd en pacientes con insuficiencia renal. Existe un debate permanente en cuanto a si es el ambiente urémico por sí mismo el que predispone a estos cambios o si las anormalidades del ECG son secundarias a anormalidades electrolíticas o a cambios rápidos de los electrolitos (como los vistos en pacientes en hemodiálisis),^{24,35} o una consecuencia de la dilatación o hipertrofia cardíaca,^{25,26,29,40} todas éstas entidades muy comunes en los pacientes con IRC y ERT.⁴⁵

En conclusión, los datos de adultos receptores de trasplante y de aquellos con IRC y ERT apuntan hacia un mayor riesgo de mortalidad cardíaca, de la cual una proporción muy importante es debida a muerte súbita y arritmias cardíacas. Información pediátrica limitada también enfatiza la importancia de las condiciones cardíacas que contribuyen a la mortalidad general. Es claro que algunos adultos y niños con insuficiencia renal son portadores de anormalidades en la conducción y repolarización ventricular, lo que los pone en un mayor riesgo de arritmias. Si la prolongación del QTc es debida a las anormalidades funcionales y estructurales del ventrículo izquierdo frecuentes en este grupo etario o si son debidas a alteraciones electrolíticas o a la uremia misma, no está del todo claro. Es muy posible que una combinación de los factores anteriormente mencionados jueguen un papel contribuyente. Esto hace imperativo que nosotros, como médicos, seamos más agresivos en el control de los factores de riesgo modificables (tales como hipertensión, anemia e hiperparatiroidismo) y mediante ellos podamos reducir los riesgos de arritmias ventriculares y de mortalidad cardíaca. Es claro que se necesitan estudios longitudinales en gran número de niños con insuficiencia renal para determinar la verdadera importancia clínica de estas anormalidades del ECG y para determinar si intervenciones que normalizan estos parámetros tendrán efectos positivos en la mejoría de la calidad de vida de los niños con insuficiencia renal. Los médicos a cargo de pacientes pediátricos también deben tener en mente la posibilidad de que sus pacientes

puedan continuar teniendo anormalidades de la conducción ventricular, aun luego de un trasplante exitoso, y que esta población de pacientes se encuentre con el más alto riesgo de presentar arritmias con riesgo de vida debido, en parte, a los múltiples medicamentos que reciben, los cuales incrementan la posibilidad de interacciones medicamentosas serias que puedan sumar al riesgo de muerte cardíaca. Nosotros recomendamos enfáticamente que todos los pacientes con IRC, especialmente aquellos con ERT, y también los receptores de trasplantes sean evaluados mediante ECG de base para buscar una prolongación del QTc; si se la detecta, se deberán instituir las intervenciones apropiadas para reducir cualquier factor de riesgo identificable y se deberá monitorear periódicamente el ritmo cardíaco para documentar la resolución de la anormalidad. Las drogas que se han asociado con prolongación del QTc deben ser evitadas, a menos que sean esenciales, en estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. (1998) Causes of death. *Am J Kidney Dis* 32: S81-S88
2. Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G (1995) Ischemic heart disease-major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 60: 451-457
3. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE (1996) The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 28: 53-61
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE (1996) Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49: 1379-1385
5. Joven J, Vilella E, Ahmad S, Cheung MC, Brunzell JD (1993) Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease. *Kidney Int* 43: 410-418
6. Cressman MD, Abood D, O'Neil J, Hoff HF (1994) Lp(a) and premature mortality during chronic hemodialysis treatment. *Chem Phys Lipids* 67-68: 419-427
7. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M, et al. (1993) Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl* 41: S72-77
8. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G (1994) A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 4: 1814-1819
9. Amann K, Ritz E (1997) Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Adv Ren Replace Ther* 4: 212-224
10. (1988) Demography of dialysis and transplantation in children in Europe, 1985. Report from the European Dialysis and Transplant Association Registry. *Nephrol Dial Transplant* 3: 235-243
11. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK (2002) Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 141: 191-197
12. Tejani A, Sullivan EK, Alexander S, Fine R, Harmon W, Liliensfeld D (1994) Posttransplant deaths and factors that influence the mortality rate in North American children. *Transplantation* 57: 547-553
13. Moss AJ (1993) Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol* 72: 23B-25B
14. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. (1991) The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 84: 1136-1144
15. Hintze U, Vach W, Burchardt H, Videbaek J, Moller M (2002) QT interval dynamics predict mortality in high-risk patients after myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J* 36: 276-281
16. Padmanabhan S, Silvet H, Amin J, Pai RG (2003) Prognostic value of QT interval and QT dispersion in patients with left ventricular systolic dysfunction: results from a cohort of 2265 patients with an ejection fraction of $\leq 40\%$. *Am Heart J* 145: 132-138
17. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J (1991) QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 84: 1516-1523
18. Elming H, Holm E, Jun L, et al. (1998) The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 19: 1391-1400
19. Yan GX, Antzelevitch C (1998) Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation* 98: 1928-1936
20. Day CP, McComb JM, Campbell RW (1990) QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 63: 342-344
21. Dubin AM, Rosenthal DN, Chin C, Bernstein D (1999) QT dispersion predicts ventricular arrhythmia in pediatric cardiomyopathy patients referred for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 18: 781-785

22. Waller BR, 3rd, Balaji S, Ye X, Gillette PC (1999) QT dispersion in children with ventricular arrhythmia and a structurally normal heart. *Pacing Clin Electrophysiol* 22: 335-338
23. Yi G, Elliott P, McKenna WJ, et al. (1998) QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 82: 1514-1519
24. Bosch A, Ulmer HE, Keller HE, Bonzel KE, Scharer K (1990) Electrocardiographic monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 4: 140-144
25. Kocak G, Atalay S, Bakkaloglu S, Ekim M, Tutar HE, Imamoglu A (1999) QT/corrected QT (QTc) intervals and QT/QTc dispersions in children with chronic renal failure. *Int J Cardiol* 70: 63-67
26. Butani L, Berg G, Makker SP (2002) QTc interval in children with chronic renal failure and with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 17: 6-9
27. Valsangiacomo E, Neuhaus TJ, Goetschel P, Bauersfeld U (2002) Cardiac rhythm disturbances in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 17: 837-841
28. Garson A, Jr. (1993) How to measure the QT interval-what is normal? *Am J Cardiol* 72: 14B-16B
29. Koc M, Toprak A, Ozener IC, et al. (2002) QT dispersion in renal transplant recipients. *Nephron* 91: 250-254
30. Turkmen A, Bunyak B, Oflaz H, et al. (2002) Effect of calcineurin inhibitors on QT dispersion in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 34: 2996-2998
31. Hodak SP, Moubarak JB, Rodriguez I, Gelfand MC, Alijani MR, Tracy CM (1998) QT prolongation and near fatal cardiac arrhythmia after intravenous tacrolimus administration: a case report. *Transplantation* 66: 535-537
32. Calandra S (1998) Sinus arrest during tacrolimus treatment: was the QT interval prolonged? *Transplantation* 66: 402-404
33. Johnson MC, So S, Marsh JW, Murphy AM (1992) QT prolongation and Torsades de Pointes after administration of FK506. *Transplantation* 53: 929-930
34. Tutar HE, Ocal B, Imamoglu A, Atalay S (1998) Dispersion of QT and QTc interval in healthy children, and effects of sinus arrhythmia on QT dispersion. *Heart* 80: 77-79
35. Covic A, Diaconita M, Gusbeth-Tatomir P, et al. (2002) Haemodialysis increases QT(c) interval but not QT(c) dispersion in ESRD patients without manifest cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 17: 2170-2177
36. Cupisti A, Galetta F, Morelli E, et al. (1998) Effect of hemodialysis on the dispersion of the QTc interval. *Nephron* 78: 429-432
37. Howse M, Sastry S, Bell GM (2002) Changes in the corrected QT interval and corrected QT dispersion during haemodialysis. *Postgrad Med J* 78: 273-275
38. Yildiz A, Akkaya V, Sahin S, et al. (2001) QT dispersion and signal-averaged electrocardiogram in hemodialysis and CAPD patients. *Perit Dial Int* 21: 186-192
39. Yildiz A, Akkaya V, Tukek T, et al. (2001) Increased QT dispersion in hemodialysis patients improve after renal transplantation: a prospective-controlled study. *Transplantation* 72: 1523-1526
40. Suzuki R, Tsumura K, Inoue T, Kishimoto H, Morii H (1998) QT interval prolongation in the patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 49: 240-244
41. Beaubien ER, Pylypchuk GB, Akhtar J, Biem HJ (2002) Value of corrected QT interval dispersion in identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *Am J Kidney Dis* 39: 834-842
42. Batchvarov V, Malik M (2000) Measurement and interpretation of QT dispersion. *Prog Cardiovasc Dis* 42: 325-344
43. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M (1994) Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 17: 928-937
44. Lund K, Lund B, Brohet C, Nygaard H (2003) Evaluation of electrocardiogram T-wave dispersion measurement methods. *Med Biol Eng Comput* 41: 410-415
45. Johnstone LM, Jones CL, Grigg LE, Wilkinson JL, Walker RG, Powell HR (1996) Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int* 50: 998-1006