

## Cisaprida: consideraciones cardiológicas para su correcta utilización

MARCELO HELGUERA, GUSTAVO ONTIVEROS<sup>1</sup>, ELINA VALERO, RAFAEL RABINOVICH, SERGIO DUBNER, LUIS BARJA, CLAUDIO DE ZULOAGA, JOSE ESTEPO, JOSE L. GONZALEZ, ENRIQUE RETYK, MAXIMO SENESI, ALEJANDRO VILLAMIL, por el Consejo de Arritmias de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Fundación Favalaro

### RESUMEN

La cisaprida es un derivado benzamínico que se utiliza frecuentemente en gastroenterología por su efecto estimulante del peristaltismo gastrointestinal para el tratamiento de la gastroparesia y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Desde su aprobación en los Estados Unidos para uso clínico desde 1993 comenzaron a comunicarse casos de muerte súbita en pacientes que recibían la droga. Posteriormente se observó que la cisaprida prolongaba el intervalo QT en el ECG debido a que la droga es un bloqueante potente de los canales de potasio (en particular el componente rápido de la corriente rectificante lenta del canal de potasio, IKr), por lo que puede producir arritmias ventriculares letales (particularmente torsión de puntas). A raíz de esto, y de los más de 70 casos documentados de muerte súbita hasta el momento, la compañía farmacéutica Janssen Pharmaceuticals decidió retirarla del mercado norteamericano, y también posteriormente del de otros países, como Inglaterra y Canadá. Todavía no está claro qué conducta adoptará la compañía para el resto de la distribución mundial de esta droga, pero es probable que también sea la misma y se interrumpa la distribución en el mercado local. Hasta que ello ocurra se deben tener precauciones especiales y controles cardiológicos estrictos en los pacientes que reciban cisaprida. REV ARGENT CARDIOL 2000; 68: 737-742.

*Palabras clave* Cisaprida - Intervalo QT - Muerte súbita - Farmacología

### INTRODUCCION

La cisaprida (Propulsid®, Janssen Pharmaceuticals, Inc.) es una benzamida con actividad procinética, que se utiliza para el tratamiento de desórdenes de la motilidad gastrointestinal, incluidas la gastroparesia y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). En los últimos años su uso se difundió ampliamente por su demostrado beneficio en los pacientes con estos desórdenes y pasó a formar parte del arsenal terapéutico, tanto para pacientes neonatológicos como para los añosos. (1) Pero paralelo al reconocimiento de sus propiedades procinéticas maduró el entendimiento de los potenciales efectos adversos que, aunque poco frecuentes, pueden llegar a ser letales; el peso de tal evidencia ha

generado el cuestionamiento de su uso hasta el punto de un eventual retiro del mercado.

En el presente artículo intentaremos una revisión somera de las características farmacodinámicas, conocer sus efectos adversos y sus condiciones predisponentes, así como actualizar la postura tomada por la empresa farmacéutica y su ente de contralor más importante, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos.

### ¿QUE ES LA CISAPRIDA?

La cisaprida es un derivado benzamídico con una biodisponibilidad oral del 30%-40%, detectándose concentraciones sanguíneas máximas al cabo de 2 horas de la ingesta oral. La metabolización de la dro-

<sup>1</sup> Fundación Favalaro, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 6/2000. Aceptado: 8/2000

Dirección para separatas: Dr. Marcelo Helguera - Sección Electrofisiología, Departamento de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, (1181) Buenos Aires, Argentina - e-mail: mhelguera@intramed.net.ar

ga se realiza a través del citocromo P450 3A4 hepático y, en menor proporción, en el intestino delgado. Si bien el mecanismo íntimo por el que incrementa la motilidad gastrointestinal se desconoce, se atribuye al aumento de la transmisión colinérgica en la terminación de los nervios entéricos por estimulación del receptor 5-HT<sub>4</sub> (5-hidroxitriptamina 4) y por un efecto estimulante directo del músculo liso sin participación de este receptor. (1, 2)

### ¿EL OCASO DE LA CISAPRIDA?

La droga fue aprobada por la FDA y su comercialización en los Estados Unidos se inició en septiembre de 1993. Si bien los trabajos de Olsson y Edwards en 1992 demuestran por primera vez, en pacientes tratados con cisaprida en forma aún experimental, una mayor incidencia de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares, (3) no es sino más recientemente que estas complicaciones cobraron trascendencia.

A través del programa de comunicación MedWatch de la FDA (teléfono: 1-800-FDA-1088), hasta abril de 1996 se habían denunciado 34 pacientes que sufrieron *torsade de pointes* y 23 que desarrollaron prolongación del intervalo QT con el uso de esta droga. De los primeros, 4 casos fueron comunicados como muerte y 16 como resucitaciones de paros cardiorrespiratorios, eventos éstos que en la mayoría de los casos estuvieron precedidos por episodios sincopales. Siete de los pacientes fueron niños y uno, un adolescente.

El análisis de estos pacientes permitió la identificación de grupos de riesgo aumentado para padecer efectos adversos serios. De los 57 pacientes, 32 (56%) tomaban conjuntamente otros fármacos de metabolización en el citocromo P450 3A4 (imidazoles o antibióticos macrólicos), 22 pacientes (39%) tenían enfermedad coronaria y arritmias (predominantemente fibrilación auricular), insuficiencia renal en 14 pacientes (25%), trastornos electrolíticos en 11 (19%) y 7 (12%) hacían uso crónico concomitante de medicación con conocidos efectos proarrítmicos o que prolongan el QT (como amiodarona o fenotiazinas). (4)

Ante esta evidencia, los directivos de Janssen Pharmaceuticals (Research Division) y la FDA recomendaron a los médicos reevaluar la indicación para el uso de la droga, intentar otras opciones terapéuticas y evitar prescribirla a pacientes de riesgo aumentado. (5) El 28 de junio de 1998 nuevamente la FDA informó 38 muertes comunicadas a través del programa MedWatch desde 1993 hasta 1998 en los Estados Unidos, sin poder relacionar directamente las muertes con la droga y enfatizan las recomendaciones precedentes. Los informes continuaron, y para el 24 de enero de 2000 los eventos adversos suma-

ban 270, que incluían 70 casos fatales, destacando que aproximadamente el 85% de los casos ocurrieron en pacientes con factores de riesgo identificables.

Se acordó para el 12 de abril de 2000 una reunión para la discusión pública del tema. Sin embargo, fue cancelada ante la decisión tomada el 23 de marzo por Janssen Pharmaceuticals de retirar del mercado la cisaprida a partir del 14 de julio de 2000 y hacerla sólo disponible para pacientes seleccionados. De acuerdo con lo publicado, esto se realizará a través de un programa de acceso limitado, para el cual los pacientes deberán cumplir con requisitos estrictos para ingresar en los protocolos y serán sometidos a estudios previos y durante el seguimiento del tratamiento. (6)

Cabe aclarar que el programa MedWatch de la FDA incluye pacientes denunciados telefónicamente por médicos con las evidentes limitaciones para arrojar conclusiones estadísticas. Además de este método empleado por la FDA para investigar efectos adversos relacionados con el fármaco, se realizaron estudios retrospectivos y prospectivos en varios centros con el fin de evaluar el impacto real en grupos seleccionados, los cuales incluyeron casi con exclusividad pacientes de neonatología y pediatría. (7, 8) Estos trabajos concluyen que existen grupos de riesgo suficientemente identificados en los que recomiendan evitar el uso del fármaco. También se enfatiza que el médico deberá evaluar la necesidad del tratamiento con cisaprida en grupos sin factores de riesgo. En estos niños se deberá brindar la información adecuada al familiar responsable y se requerirán controles previos e intratratamiento. (9) Diferente es la situación de la población adulta, para la que no se han diseñado estudios para evaluar el fármaco, aunque de acuerdo con los informes es evidente que el mayor riesgo está entre los que padecen cardiopatías, tienen antecedentes arrítmicos o sufren nefropatías y hepatopatías. Sin embargo, al igual que en los casos pediátricos, resulta difícil negar la posibilidad terapéutica a los pacientes con indicaciones precisas para su uso y sin factores de riesgo.

### ¿CUALES SON LOS FACTORES DE RIESGO?

Toda situación que incremente los niveles plasmáticos de la droga, así como la existencia de patologías predisponentes para eventos arrítmicos, convierten al paciente en un blanco de riesgo aumentado para sufrir efectos adversos serios. Los siguientes son los de mayor trascendencia clínica: (10)

1. **Interacciones farmacológicas:** administración concomitante con otras drogas que utilizan el sistema enzimático del citocromo P450 3A4 para su metabolización.

2. **Sobredosis:** la dosis no debe exceder los 0,8 mg/kg divididos en 3 a 4 tomas.

3. **Enfermedades que disminuyen la eliminación:** insuficiencia renal y hepática.

4. **Otras enfermedades:** cardiopatías e historia de arritmias.

### ¿Qué es el citocromo P450 3A4?

El citocromo P450 es una gran *superfamilia de genes* que codifica más de 500 enzimas oxidativas diferentes; este sistema enzimático constituye el principal catalizador de las reacciones de biotransformación medicamentosa.

En los seres humanos se han identificado 12 *familias* del gen del citocromo P450; la clasificación de las familias se basa sobre la similitud de las secuencias de aminoácidos. A su vez, una familia suele subdividirse en *subfamilias*.

Las *familias 1, 2 y 3* (CYP 1, CYP 2 y CYP 3) son las responsables principales de las *biotransformaciones medicamentosas*, y las demás familias de compuestos endógenos, esteroides y ácidos grasos. A la enzima CYP 450 3A4 se le atribuye la biotransformación de casi todos los fármacos con expresión en el hígado, los intestinos y la piel. Recientemente, Thum y Borlak publicaron la existencia del CYP 450 3A4 en el *ventrículo derecho* con acción metabólica del verapamilo en ese sitio. (11)

### ¿Cuáles son las interacciones farmacológicas?

Cuando una droga que se metaboliza por el CYP 450 3A4 es administrada junto con otra que inhibe esa vía, se produce un aumento plasmático de la primera, y pueden tener lugar las complicaciones propias de cada fármaco.

#### A. Drogas que inhiben el CYP:

1. Antibióticos: claritromicina, eritromicina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol.
2. Antirretrovirales: rinovavir, saquinavir.
3. Psicotrópicos: fluoxetina, haloperidol.
4. Otras: cimetidina, quinidina, etcétera.

#### B. Drogas metabolizadas:

1. Antidepresivos: amitriptilina, sesipramina, imipramina.
2. Antiepilepticos: carbamazepina, ácido valproico, fenitoína.
3. Antiarrítmicos: amiodarona, encainida, flecainida, quinidina.
4. Otras drogas cardiológicas: nifedipina, verapamilo, diltiazem, felodipina, metoprolol, propranolol, timolol, estatinas (lovastatina, simvastatina).
5. Otras drogas: cisaprida, tacrolimus, warfarina, ciclosporina, omeprazol, terfenadina, ergotamina, antieméticos.

El cuadro de observación más frecuente por el aumento de los niveles plasmáticos de antidepresivos suele ser la sedación excesiva; los antiepilepticos producen ataxia, al igual que algunas drogas de uso

cardiovascular y los antihistamínicos, produciendo hipotensión arterial y arritmias. La rhabdomiólisis es lo que más comúnmente se encuentra con las estatinas, el ergotismo por la ergotamina y una amplia gama de efectos adversos descritos para la ciclosporina que se ven facilitados por estas interacciones. Si bien el efecto secundario de la cisaprida más común es el cólico intestinal y la diarrea, la prolongación del QT y la generación de arritmias como la *torsade de pointes* y la fibrilación auricular, aunque mucho menos frecuentes, son las que cobran trascendencia por su gravedad.

### ¿CUAL ES EL MECANISMO ARRITMOGENICO DE LA CISAPRIDA?

El vertiginoso avance de la biología molecular ha permitido discriminar procesos íntimos por los que la droga puede gatillar los eventos arrítmicos. Hasta el momento se han descrito dos mecanismos, el más conocido es el bloqueo de la corriente de potasio (K), denominada IKr, codificada por el gen HERG, y el segundo es el estímulo del receptor 5-HT4 auricular.

#### Bloqueo de la corriente IKr codificado por el gen HERG

En condiciones fisiológicas existen seis canales de potasio que participan en la génesis del potencial de acción de la célula miocárdica, denominados: Ito, IK (r y s), IK1, IKCa, IKG, y finalmente IKAch. (12) La IK o corriente de rectificación retardada (ya que el aumento de la conductancia al potasio provoca post despolarización tardía) produce cambios en la duración del potencial de acción (DPA). Se han identificado tres subtipos de IK con comportamientos diferentes: hKv1.5, IKr (componente rápido) e IKs (componente lento). (13) La corriente IKr es la responsable de la repolarización y de la DPA a frecuencias lentas, por lo que en esta situación el bloqueo de la IKr prolonga la DPA. (14) Fármacos antiarrítmicos, como el d-sotalol, que bloquea esta corriente, producen una prolongación pronunciada de la DPA a frecuencias lentas, lo que facilita la aparición de *torsades de pointes*, pero durante la taquicardia este mecanismo pierde trascendencia.

En 1994, Warmke y Genetzky describieron la expresión de un gen que codifica un canal de K denominado HERG, que da lugar a una corriente de salida de características similares que la IKr, (15) atribuyéndole a la mutación del HERG el mecanismo responsable en la génesis del síndrome de QT largo congénito asociado con el cromosoma 7 (16) y el bloqueo de éste por diversos fármacos al síndrome de QT largo adquirido. (17)

En 1997, la American Physiological Society ratifica la inhibición de la corriente IKr y HERG por la cisaprida, y demuestra que es proporcional a su con-

centración. (18) El gen HERG se ha convertido actualmente en el blanco de numerosas investigaciones relacionadas con el síndrome del QT largo congénito y adquirido. (19)

#### *Estimulación de los receptores 5-HT4 auriculares*

Las acciones múltiples de la serotonina (5-hidroxitriptamina) se explican por la interacción con más de un tipo de receptores. En la actualidad se conocen cinco familias de receptores con funciones definidas. A nivel cardíaco se han descrito receptores 5-HT cuya estimulación incrementa la frecuencia cardíaca, (20) y que el bloqueo del receptor subtipo 5-HT2, presente en aurículas y ventrículos, por parte de la ketanserina, prolonga la DPA y tiene efecto proarrítmico. (21)

En 1990, Kaumann y Brown describen un subtipo de receptor, el 5-HT4, presente en la aurícula pero no en el ventrículo. (22) Se demuestra que la estimulación de este receptor produce un efecto cronotrópico e inotrópico positivo, pero con posterior relajación muscular y arritmia auricular. Kaumann y Sanders sugirieron que la profundización del estudio del receptor 5-HT4 podría brindar nuevas y efectivas medidas terapéuticas para la fibrilación auricular. (23)

En junio de 1999 Rahme publica la confirmación del efecto agonista parcial del receptor 5-HT4 de la cisaprida y del efecto antiarrítmico y electrofisiológico del antagonista selectivo del 5-HT4, denominado RS-100302, en modelos experimentales de fibrilación y aleteo auricular, con lo que se auguran nuevas investigaciones para el tratamiento de estas arritmias. (24)

### **¿QUE CONDUCTA DEBERIAMOS ADOPTAR FRENTE A LA CISAPRIDA?**

Hasta que se disponga de conclusiones más firmes en relación con el riesgo potencial en el uso de la cisaprida, creemos conveniente implementar los criterios definidos en forma conjunta por la FDA y Janssen Pharmaceuticals. (6) Estos criterios están expresados en el protocolo de inclusión de pacientes en tratamiento con cisaprida, que se inició el 1° de mayo de 2000. El protocolo se refiere a los siguientes puntos:

#### **1. Indicaciones de tratamiento con cisaprida:**

- Neonatos: intolerancia a la alimentación.
- Niños: ERGE refractaria (asociada con condiciones de gravedad, como asma, bradicardia, apnea) y pseudoobstrucción.
- Adultos: ERGE, gastroparesia, pseudoobstrucción y constipación crónica severa.

#### **2. Selección de pacientes:**

Se deben agotar los métodos terapéuticos convencionales y realizar las pruebas diagnósticas corres-

pondientes (incluidas radiografías y/o endoscopias) antes de indicar tratamiento con cisaprida.

#### **3. Seguimiento de pacientes:**

Antes de iniciar el tratamiento con cisaprida se deben pesquisar los factores de riesgo mediante pruebas de laboratorio y electrocardiograma. Estos estudios deben además realizarse en forma regular en aquellos pacientes en tratamiento con la droga.

#### **4. Médicos participantes:**

Los médicos que prescriben cisaprida deberían estar certificados en alguna de las siguientes especialidades: medicina interna (gastroenterología o cardiología), medicina familiar, pediatría, neonatología o cirugía general. Además se debería realizar la interconsulta permanente con un gastroenterólogo.

### **FACTORES DE RIESGO PARA PROARRITMIA**

Existen ciertos grupos de pacientes en los que debería evitarse la administración de drogas bloqueantes de los canales de potasio que producen prolongación del intervalo QT, ya que tienen los llamados factores de riesgo para torsión de punta. (25) Estos factores de riesgo son:

a) *Sexo femenino*. El intervalo QT en las mujeres es naturalmente más largo que en los hombres. No se sabe muy bien la causa de esto, pero podría haber influencias hormonales que determinen este fenómeno.

b) *Presencia de enfermedad orgánica cardíaca*. En particular disfunción ventricular izquierda por enfermedad isquémica (sobre todo con isquemia activa) e insuficiencia cardíaca congestiva. Especialmente si el paciente recibe drogas que prolongan el intervalo QT (p. ej., quinidina, sotalol, amiodarona, etc.) y/o que eliminan electrolitos (p. ej., diuréticos). Otras cardiopatías no han sido tan bien estudiadas, como la miocardiopatía hipertrófica, aunque también deberían considerarse factores de riesgo.

c) *Intervalo QT basal*. El síndrome de QT largo, ya sea congénito o adquirido, predispone a torsión de punta. Por lo tanto, las drogas que prolonguen el intervalo QT deben evitarse en estos pacientes, al igual que en los parientes "sanos" de estos pacientes debido a la alta incidencia de penetración incompleta de estas anomalías genéticas que pueden ponerse de manifiesto con el uso de estas drogas.

d) *Frecuencia cardíaca*. Antecedentes de enfermedad del nódulo sinusal y/o bloqueos AV con pausas y bradicardia que pueden empeorar con estas drogas y predisponer a arritmias. Los pacientes que están protegidos de bradicardia por un marcapaso cardíaco por supuesto no se incluyen en este grupo.

e) *Anormalidades electrolíticas*. Hipopotasemia, hipomagnesemia, o ambas; son comunes en pacientes que desarrollan torsión de punta inducida por drogas. En general, estas drogas deben evitarse si el

potasio plasmático basal es < 4,0 mEq/dl y el magnesio plasmático basal es < 2,0 mEq/dl. También se debería incluir la hipocalcemia como otra de las alteraciones hidroelectrolíticas potencialmente nocivas.

f) *Antecedente de respuesta proarrítmica al uso previo de drogas.* Antecedentes de prolongación anormal del intervalo QT (> 500 mseg) o arritmias ventriculares polimórficas, en especial torsión de punta, con la administración de drogas bloqueantes de los canales de potasio. Parece haber un efecto cruzado en muchas de estas drogas.

g) *Dosis-dependencia.* Para la mayoría de las drogas antiarrítmicas (excepto tal vez la amiodarona), y otras drogas que prolongan el intervalo QT, esta prolongación y la incidencia de proarritmia es dosis-dependiente. Este efecto también debe tenerse en cuenta para la cisaprida.

h) *Interacciones medicamentosas.* Particularmente con diuréticos expoliadores de potasio, antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina), antihistamínicos (p. ej., astemizol y terfenadina), antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, antimicóticos (p. ej., ketoconazol), antiarrítmicos, antieméticos, etc. Estos son sólo algunos de los compuestos más comúnmente involucrados, aunque el médico que prescribe este tipo de medicación debe estar al tanto de los muchos otros que también pueden tener interacciones con la cisaprida.

i) *Otros factores de riesgo.* Anorexia y bulimia, deshidratación y vómitos persistentes.

## SUMMARY

### CISAPRIDE: CARDIOLOGICAL CONSIDERATIONS ABOUT ITS PROPER UTILIZATION

Cisapride is a benzamidic derivative frequently used in children and adults for the treatment of gastroesophageal reflux. Since its FDA approval in 1993 there have been numerous reports of sudden deaths attributed to the use of this drug. Cisapride is a potent blocker of the delayed potassium current (particularly of its rapid component,  $I_{Kr}$ ) and prolongs the QT interval in the ECG of susceptible patients. The consequences are lethal ventricular arrhythmias, like *torsade des pointes*, and sudden death. Because of this dangerous side effect Janssen Pharmaceuticals, Inc., cisapride manufacturer, has recently announced the withdrawal of the drug from the United States market next July. The discontinuation of the drug in the rest of the world has not been yet announced, but it will probably happen as in the United States. Meanwhile, we should be aware of its dangerous side effect and have to be very cautious when we prescribe it. We should perform a careful follow up of the FDA and

### local guidelines regarding the evaluation and follow-up of patients treated with this particular drug.

*Key words* Cisapride - Gastroesophageal reflux - Sudden death - *Torsade des points* - Prescription guidelines

## BIBLIOGRAFIA

1. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes. En: The pharmacological basis of therapeutics. Goodman y Gilman. Ed. Hardman JG, Limbird LE (9ª ed), 1996: pp 917-936.
2. Tam H, Hiller M, Bunce y col. Differences in response to 5-HT4 agonists and antagonists of the 5-HT4-like receptor in human colon circular smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1995; 115: 172-176.
3. Olson S, Edwards R. Tachycardia during cisapride treatment. *Br Med J* 1992; 305: 748-749.
4. Wysowski DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 290-291.
5. Klausner MA. Dear Doctor letters. Important safety and efficacy information. Janssen Pharmaceuticals Research Foundation; Janssen at Washington Corssing, 1125 Trenton-Harbourton Rd, Box 200, Titusville, NJ 08560-0200, June 26<sup>th</sup>, 1998.
6. Publicado en Internet: [www.fda.gov/medwatch/safety/2000/propul1.htm](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/propul1.htm).
7. Ward RM, Lemons JA, Molteni RA y col. Cisapride: a survey of the frequency of use and adverse events in premature newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 469-472.
8. Levine A, Fogelman R, Sirota L y col. QT interval in children and infants receiving cisapride. *Pediatrics* 1998; 101: E9.
9. Khoshoo, Edell, Klarke. Effect of cisapride on the QT interval in infants with gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2000; 105: E24.
10. Vandenzplas Y, Belli DC, Benatar A y col. The role of cisapride in the treatment of pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 518-528.
11. Thum T, Borlak J. Gene expression in distinct regions of the heart. *Lancet* 2000; 355: 979-983.
12. Carmeliet L. Mechanism and control of repolarization. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl H): 3-13.
13. Po CM. Heteromultimeric assembly of human potassium channels. *Circ Res* 1993; 72: 1326-1336.
14. Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K current: Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol* 1990; 96: 195-215.
15. Hondeghem LM, Snyders DJ. Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go: Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 1990; 81: 686-690.
16. Curran ME, Splawski I, Timothy KW y col. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795-803.
17. Roy ML, Dumaine R, Brown AM. HERG, a primary human ventricular target of the non-sedating antihistamine terfenadine. *Circulation* 1996; 94: 817-823.
18. Saeed SA. Blockage of the HERG human cardiac K channel by the gastrointestinal prokinetic agent cisapride. *Am Physiol Soc* 1997; 25: 34 (abstract).
19. Vincent GM. The molecular genetics of the LQTS: genes causing fainting and sudden death. *Ann Rev Med* 1998; 49: 263-274.
20. Saxena PR. Serotonin receptors: subtypes, functional responses and therapeutic relevance. *Pharmacol Ther* 1995; 66: 339-368.
21. Zhang. Ketanserin inhibits depolarization activated out-

- ward potassium current in rat ventricular myocytes. *Circ Res* 1994; 75: 711-721.
22. Kaumann AJ, Brown AM. A 5-HT receptor in human atrium. *Br J Pharmacol* 1990; 100: 879-885.
  23. Kaumann AJ, Sanders L. 5-HT and human heart function: the role of 5-HT<sub>4</sub> receptor. Englen RM (ed). 5-HT<sub>4</sub> receptors in the brain and periphery. Georgetown, Tex: RG Landers, 1998, pp 127-148.
  24. Rahme MM, Cotter D, Leistad E y col. Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the atrial selective 5-HT<sub>4</sub> receptor antagonist RS-100302 in experimental atrial flutter and fibrillation *Circulation* 1999; 100: 2010-2017.
  25. Pinski SL, Helguera ME. Antiarrhythmic drug initiation in patients with atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 42: 75-99.