

# FARMACOLOGÍA II

## **FARMACOLOGIA DE LAS DROGAS ANTIARRITMICAS**

ANTONIO ALDARIZ  
JOSE LUIS CACHARRON  
ENRIQUE PARAFIORITI  
JOSE TORRES

**2009**

**UNIVERSIDAD  
DE  
BUENOS AIRES**

**Facultad de Medicina  
III Cátedra de Farmacología  
Profesor Titular Dr. R. P. Rothlin**

**DISPONIBLE EN: LA LIBRERÍA DE LA CIENCIA  
PARAGUAY 2074.  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires**

## DROGAS ANTIARRÍTMICAS

### INTRODUCCIÓN

Los recientes progresos en los conocimientos, a nivel celular y molecular, en la electrofisiología de las células cardíacas normales y patológicas, permitieron conocer la estructura y la función de los canales iónicos, que son los responsables de la actividad eléctrica y el sitio de acción de las drogas antiarrítmicas.

El mecanismo de acción de una droga antiarrítmica está relacionado a sus efectos sobre la generación del impulso en los diferentes tipos de células cardíacas, determinado a su vez, por el funcionamiento y los rangos de apertura y cierre de los canales iónicos. Se analizan aspectos de la electrofisiología celular en relación con los efectos de las drogas antiarrítmicas.

### Células de respuesta rápida y de respuesta lenta

La fase de despolarización o fase 0 puede producirse de dos formas diferentes: en un tipo celular lo hace en forma rápida, (células de respuesta rápida), mientras que en otro grupo celular la despolarización es a menor velocidad, (células de respuesta lenta)

En las células de respuesta rápida la despolarización esta generada por el sodio, mientras que en las de respuesta lenta el ion responsable de la despolarización es el calcio.

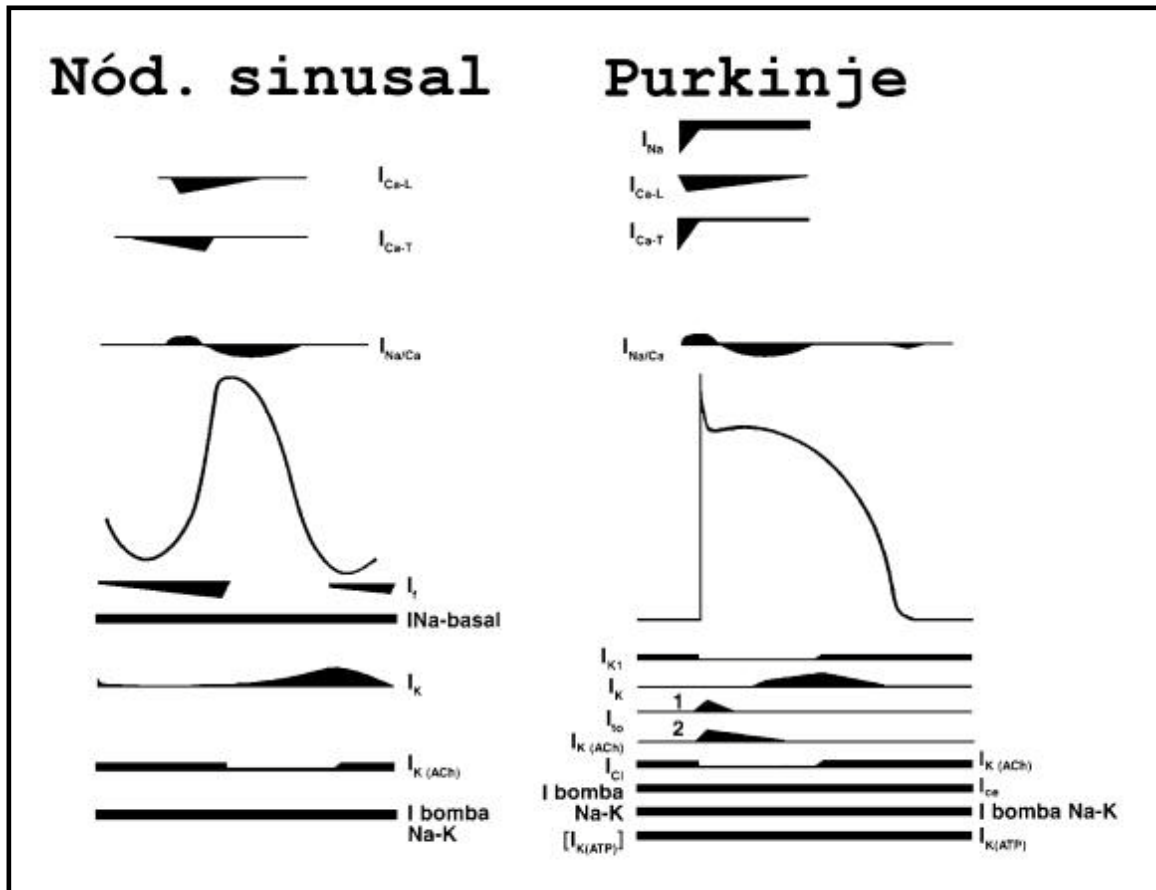
	<b>Células rápidas</b>	<b>Células lentas</b>
<i>Ion responsable</i>	<i>Sodio</i>	<i>Calcio</i>
<i>Inhibido por</i>	<i>Tetrodoxina/anestésicos locales</i>	<i>verapamil</i>
<i>Potencial reposo</i>	<i>-80 a -90mV</i>	<i>-45 a -70mV</i>
<i>Potencial umbral</i>	<i>-65 a -70mV</i>	<i>-35 a -40mV</i>
<i>Velocidad ascenso fase 0</i>	<i>200 a 800V/s</i>	<i>1 a 10V/s</i>

**Potencial de membrana y potencial de acción:** el potencial de reposo de la membrana en las células marcapasos (nódulo sinusal) disminuye en forma gradual, a diferencia de las células miocárdicas (auriculares y ventriculares) que tienen un potencial de reposo estable entre -70 y -90 mV. El valor negativo del potencial de reposo refleja el efecto dominante de un eflujo estable de iones potasio transportados por una corriente (IK1) a través de un canal denominado “rectificador interno”. Las células marcapasos (nódulo sinusal y Purkinje) carecen de una IK1 significativa y muestran un potencial marcapasos que las despolariza gradualmente hasta desencadenar el potencial de acción (figura 1).

El potencial de acción provoca cambios positivos en el potencial de membrana (despolarización) por la apertura de canales iónicos selectivos que permiten la entrada de iones de sodio y calcio. La velocidad de despolarización durante el ascenso del potencial de acción (fase 0) en las células miocárdicas o de Purkinje es más rápida que en las células automáticas del nódulo sinusal, debido a que predomina la corriente

transportada por los canales de sodio, mientras que en las células marcapasos predomina la corriente vehiculizada por canales de calcio.

Después del pico del potencial de acción (overshoot), el potencial de membrana es restaurado a sus valores negativos a través de un proceso denominado repolarización. Los canales responsables de la despolarización se cierran y los canales de la repolarización (predominando los canales de potasio) se abren. La fase 1 o repolarización precoz, es rápida y fugaz. La fase 2, plateau, es más evidente en células miocárdicas o de Purkinje. La fase 3, repolarización tardía, completa la recuperación del potencial de membrana. Finalmente, la fase 4 o período post repolarización, es estable en las células de miocardio común y tiene despolarización diastólica espontánea en las células marcapasos.



**Figura 1:** Se muestran las corrientes de entrada (despolarizantes) y las de salida (repolarizantes), en una célula automática del nódulo sinusal (izquierda) y en una fibra de Purkinje (derecha) con su automatismo deprimido.

**Canales iónicos:** La generación del potencial de acción depende de la acción combinada de diferentes canales iónicos unidos a la membrana celular. Simultáneamente, bombas proteicas con consumo de ATP intercambian Na/K y Ca para sostener los gradientes transmembrana. En forma simple, los canales iónicos pueden definirse como proteínas que contienen un sensor de voltaje acoplado a un poro a través del cual fluyen los iones. El poro incorpora un filtro selectivo que determina que ión pasa cuando el poro se abre.

La célula en reposo está cerca del potencial de equilibrio del potasio (cercano a -90 mV), el proceso de despolarización tiende a llevarla hacia el potencial de equilibrio del

sodio y calcio y la repolarización la acerca, otra vez, al potencial de equilibrio del potasio.

Los canales responden a cambios del voltaje de la membrana y tienen compuertas en las que el voltaje regula la magnitud y el tiempo de su apertura. El canal iónico no permite el paso de corriente (iones) hasta que se aplica un estímulo despolarizante. En reposo, el canal se considera cerrado. Cuando se aplica un estímulo despolarizante, el cambio del potencial de membrana es detectado por el sensor y el canal se abre para permitir el flujo de corriente. El cambio de estado del canal de cerrado a abierto se denomina “activación”. La probabilidad que un canal se mueva de cerrado a abierto depende de la magnitud del cambio de voltaje (la activación es voltaje dependiente).

Algunos canales solo muestran dependencia del voltaje para la activación, pero en otros un segundo proceso influye en el flujo de corriente. Si el estímulo despolarizante se mantiene, ocurre un segundo cambio en el canal, una parte de la proteína se mueve y ocluye el poro, de modo que aunque el canal está abierto conduce pobremente los iones. Este proceso voltaje y tiempo dependiente se denomina “inactivación”. Las propiedades del canal: activación, inactivación, sensibilidad al voltaje y selectividad iónica se estudian experimentalmente con técnicas de clampeo de voltaje.

**Resumiendo:** 1) Una variedad de canales iónicos generan las corrientes despolarizantes y repolarizantes responsables del potencial de acción., 2) los canales iónicos con diferentes funciones sobre los que actúan las drogas antiarrítmicas son la base para la clasificación del efecto de estas, 3) la dependencia del estado del canal con el voltaje, implica, al menos teóricamente, que la droga puede unirse a canales en reposo (cerrados), activados (abiertos) o inactivados.

Las drogas que se unen a canales abiertos o inactivados pueden ejercer efectos que varían con la frecuencia de estimulación o la frecuencia cardíaca y como tales muestran “dependencia del uso”. Una droga ideal, bloqueante de un canal, debería tener dependencia del uso mostrando mayor acción inhibitoria a frecuencias más rápidas. Las drogas que se unen a canales cerrados pueden ejercer acciones “independientes del uso” o “inversión de la dependencia de uso”, separándose de su unión durante la activación del canal mostrando mayor acción inhibitoria a frecuencias más lentas y menor a frecuencias rápidas.

### **Los canales iónicos como sitios de acción de las drogas antiarrítmicas:**

En los canales comprometidos en la actividad automática (células del nódulo sinusal), la corriente de calcio tipo T (ICaT) y la corriente hiperpolarizante (If) aportan la despolarización que precede a la fase 0. Las drogas que disminuyen estas corrientes deberían disminuir la frecuencia cardíaca y tener un efecto cronotrópico negativo. El mibefradil es un bloqueante de la ICaT que relaja la vasculatura coronaria y disminuye la frecuencia cardíaca, es así, un agente bradicardizante potencial. Este compuesto fue retirado de la venta por detectarse interacciones clínicas peligrosas.

Los canales comprometidos en la despolarización, canales de sodio (INa) y de calcio tipo L (ICaL) son importantes sitios de acción de las drogas antiarrítmicas.

La ICaL es la corriente dominante en la despolarización de las células del nódulo sinusal y del nódulo AV. Esta dependencia de la conducción nodal de la corriente ICaL hace a las drogas bloqueadoras del canal de calcio, como el verapamilo y el diltiazem, útiles en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares. En las taquicardias SV paroxísticas, cuando la conducción en el nódulo AV forma parte del circuito de reentrada, el bloqueo del la ICaL puede interrumpir la taquicardia y prevenir las

recurrencias. Pueden ser efectivos también para disminuir la frecuencia en la fibrilación auricular.

La importancia de la INa en la despolarización de las fibras de Purkinje hace a los bloqueadores de esta corriente potencialmente útiles en el tratamiento de arritmias auriculares y ventriculares. Las interacciones de las drogas con el canal de sodio se analizan, habitualmente, con el modelo del “receptor modulado”. El cual toma en cuenta el estado del canal al que la droga se une de preferencia. El ascenso del potencial de acción (fase 0) puede enlentecerse por acción de drogas que bloquean la INa. Las drogas que retardan la recuperación de la INa con el canal inactivado pueden prolongar la refractariedad del tejido. La quinidina, propafenona y disopiramida se unen preferentemente al canal de sodio, abierto o activado, mientras que la lidocaina y la mexiletina tienen acción preferente sobre el canal inactivado. Los bloqueadores del canal abierto son efectivos en reducir la excitabilidad eléctrica y la velocidad de conducción del impulso, mientras que los bloqueadores del canal inactivado pueden mostrar un efecto bloqueante influenciado por la duración del potencial de acción auricular o ventricular. La mayor duración del plateau del potencial de acción ventricular resulta en un mayor tiempo de permanencia en estado inactivado del canal de sodio, con mayor nivel de bloqueo, permitiendo explicar el mayor efecto de drogas como la mexiletina en las arritmias ventriculares.

La cinética de recuperación del bloqueo es también de crítica importancia para determinar los efectos de los bloqueadores del canal de sodio. Drogas con lenta recuperación del bloqueo, como la flecainida, producen bloqueo acumulativo con la estimulación repetitiva, hasta alcanzar un estado estable para la mayoría de las frecuencias cardíacas. Drogas con recuperación rápida del bloqueo (mexiletina) tienen poco efecto acumulativo a frecuencias lentas, mientras que a frecuencias rápidas tienen efecto acumulativo porque disminuye el tiempo para el desacople provocando un efecto de “dependencia del uso positivo” con mayor efecto de la droga durante la taquicardia.

Sin embargo, el bloqueo y la recuperación del canal por la droga, puede ser afectado por otros factores. Por ejemplo, los bloqueadores de los canales abiertos pueden ser menos efectivos en tejidos isquémicos o dañados, que a menudo están despolarizados con una mayor proporción de canales inactivados haciéndolos indisponibles para ser bloqueados. En contraste, los bloqueadores de canales inactivos pueden ser más efectivos en estos tejidos despolarizados, la experiencia sugiere que la eficacia de la lidocaina y el riesgo proarrítmico aumentan en el miocardio con isquemia aguda.

Algunos de los bloqueadores de canales de Na (quinidina y disopiramida) se asocian con retardo en la repolarización y prolongación del QT en el ECG. Estos efectos se deben a la acción bloqueante de los canales de K que tienen estas drogas. La excesiva prolongación de la despolarización (aumento de duración del QRS) o del potencial de acción (prolongan la repolarización y aumentan el QT y QTc (QT corregido) tienen efectos proarrítmicos. Sin embargo, los bloqueantes del canal de potasio tienen efectos antiarrítmicos por que el moderado retardo de la repolarización aumenta la duración del estado de inactivación de los canales de INa e ICa prolongando el período entre sucesivos potenciales de acción, esto puede ser efectivo para tratar arritmias por reentrada.

Los diferentes tipos de canales de potasio constituyen sitios de acción de drogas antiarrítmicas. Las principales corrientes, transportadas por canales de potasio, comprometidas en la repolarización del potencial de acción son: la Ito (responsable de la fase 1 o repolarización rápida), los componentes lento (IKs) y rápido (IKr) del rectificador tardío, y el rectificador interno de la corriente de potasio (IK1) que es importante en la etapa final de la repolarización para mantener el potencial de reposo.

Por su función en el plateau de la repolarización la IKr y la IKs son importantes lugares de acción de las drogas antiarrítmicas.

El enlentecimiento de la repolarización durante el potencial de acción facilita la entrada de calcio por los canales de calcio tipo L, que pueden provocar postpotenciales precoces y estos dar origen a torsades de pointes. El bloqueo selectivo de la IKr puede ser causante de postpotenciales precoces que no se provocan a frecuencias rápidas y el efecto proarrítmico del bloqueo de la IKr se manifiesta sólo cuando la frecuencia es lenta.

Las implicancias clínicas de la inversión de la dependencia de uso y el bloqueo selectivo de la IKr fueron puestos en evidencia por el sotalol. La forma racémica (D y L) tiene efectos bloqueante de la IK y bloqueante beta adrenérgico, está indicado en arritmias ventriculares graves, produce prolongación del QT y es bradicardizante. El D-sotalol, sin efecto beta bloqueante, es un bloqueante de la IKr y muestra inversión de la dependencia del uso, asociándose con un aumento del riesgo de muerte de causa arrítmica.

A la dofetilida se le atribuye un efecto independiente de la frecuencia sobre la IKr, pero efectos invertidos dependientes de la frecuencia sobre la IKs y el potencial de acción (la estimulación aumenta la IKs pero no la IKr). Se propuso que la inversión de la dependencia de uso puede depender de la interacción entre la IKr y la IKs a diferentes frecuencias cardíacas. A frecuencias más lentas la IKr puede ser dominante, mientras que a frecuencias más rápidas aumenta el efecto sobre la IKs debido a la disociación incompleta de la droga. Así la inhibición específica de la IKr debería tener más efecto sobre la repolarización a frecuencias más lentas.

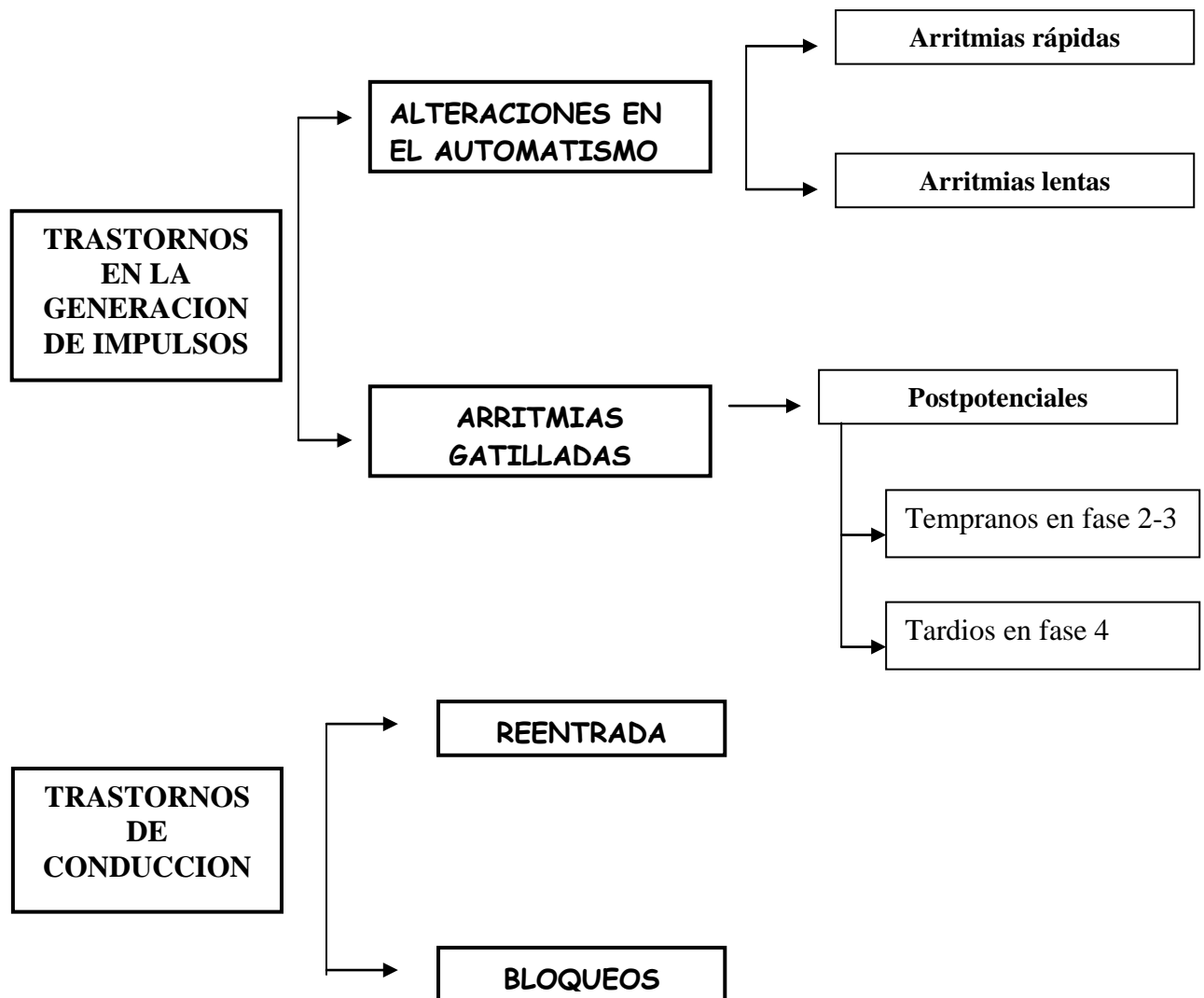
Considerando este mecanismo, una droga que bloquea la IKs debería ser mejor para tratar las taquiarritmias que una que bloquea la IKr, además, una droga que bloquea ambos componentes de la IK debería tener un margen de seguridad mayor que un bloqueante específico de la IKr. Los bloqueantes selectivos de la IKs están empezando a aparecer. La quinidina y el sotalol que no bloquean la IKs tienen un margen de seguridad menor que la amiodarona que es un bloqueante de ambas corrientes y muestra efectos más acentuados sobre el potencial de acción a diferentes frecuencias.

Otros canales de potasio, son también probables mediadores de la acción de drogas antiarrítmicas. La adenosina, que tiene una vida media muy corta, es útil en la terminación de TSVP, bloqueando la reentrada a nivel AV. Las bases celulares de la acción de la adenosina se parecen a las de la acetilcolina. La acetilcolina activa una corriente de potasio la (IKach) que es importante como mediadora de los efectos parasimpáticos sobre los NS y NAV. Cuando se activa la IKach produce una hiperpolarización de la membrana, disminuyendo el automatismo y la excitabilidad. A nivel celular la adenosina activa una corriente (IKado) con propiedades idénticas a las de la IKach.

El ibutilida tiene efecto sobre la IKr, induce una corriente de Na sostenida que debería prolongar el potencial de acción y actúa sobre la corriente transitoria de K (Ito). Es efectivo en la FV del conejo y prolonga el potencial de acción monofásico en los humanos.

### **LOS MECANISMOS ARRITMOGENICOS**

Dos son los mecanismos que generan arritmias, los que obedecen a alteraciones en la generación del impulso, y los que obedecen a trastornos en la conducción del impulso



### *Alteraciones en la génesis del impulso*

La capacidad que presentan las células cardiacas de poder generar una actividad eléctrica regular y espontánea, es la que se conoce como automatismo. Los grupos con esta capacidad están ubicados en el nodo sinusal, la porción nodohisiana del nodo AV, el haz de His, y el sistema especializado del miocardio ventricular.

Normalmente, el automatismo es modulado por el sistema nervioso autónomo.

El nodo SA tiene una rica inervación simpática y parasimpática, cuya actividad genera aumento o enlentecimiento de la frecuencia cardiaca, respectivamente.

El marcapasos normal esta direccionado por la actividad del nodo SA. Si algún marcapasos subsidiario generara una actividad más rápida es considerada anormal, ya que la despolarización diastólica espontánea de los subsidiarios esta deprimida por la sobreestimulación del nodo SA y su frecuencia mas rápida de disparo.

Puede ocurrir un cambio en la localización del marcapasos dominante si la frecuencia del nodo SA cae por debajo de la frecuencia de otros marcapasos subsidiarios o si la actividad de los marcapasos subsidiarios se incrementa y supera la del nodo SA

Para que estos eventos sucedan, el marcapasos tiene que despolarizarse mas allá de su nivel umbral, generando una despolarización diastólica espontánea, y por ende, un

impulso anormal. Es decir que el mecanismo de automatismo anormal requiere una despolarización de la membrana. Esto puede ocurrir en cualquier tipo de fibra cardiaca, si el potencial de reposo se reduce a valores menos negativos de  $-70\text{mV}$ , (excluyendo el nodo SA).

Esto puede observarse en fibras de purkinje, en las que el potencial diastólico máximo se reduce a  $-70\text{mV}$  (isquemia cardiaca).

Otra posibilidad de alteración en la generación del impulso es la conocida como actividad gatillada, y no obedece a un mecanismo automático ni a un mecanismo de reentrada sino a la actividad de postdespolarizaciones o postpotenciales. Estas postdespolarizaciones dependen del potencial de acción precedente y, por lo tanto, no son automáticas. Son oscilaciones del potencial de membrana que no se originan de forma espontánea. Estas postdespolarizaciones pueden aparecer durante la repolarización, en las fases 2 y 3 del PA (tempranas o precoces) o después de completada la repolarización en la fase 4 (tardías). La posdespolarización debe tener la fuerza eléctrica suficiente como para alcanzar el nivel umbral y generar un nuevo potencial de acción. Estas han sido observadas tanto en tejidos despolarizados como en los de actividad de potencial de membrana de reposo. La actividad gatillada que se presenta por posdespolarizaciones precoces se asocian con enlentecimiento de la frecuencia cardiaca y potenciales de acción prolongados. Esta actividad gatillada precoz puede ser generada por drogas antiarrítmicas como la procainamida o la quinidina, la isquemia miocárdica, y la acidosis metabólica. En cuanto a las posdespolarizaciones tardías, éstas se deben a oscilaciones del potencial de trasmembrana que ocurren luego de completada la repolarización.

En este caso, un mediador común a este evento es el incremento de calcio a nivel intracelular, determinado por la concentración de calcio del retículo sarcoplásmico y por el calcio intracitoplasmático. Estas posdepolarizaciones son taquicárdico-dependiente, o sea que a medida que la frecuencia del ritmo de base aumenta, la amplitud de las mismas se acrecienta y su intervalo de acoplamiento se acorta.

Las causas clínicas mas frecuentes en las que se observa este fenómeno son en la intoxicación digitalica, la sobreestimulación adrenérgica, el infarto de miocardio y la isquemia-reperfusión.

### **Las alteraciones en la conducción del impulso**

Estas incluyen a las originadas por el bloqueo simple de la conducción y por un mecanismo de reentrada.

Los bloqueos del nodo SA, del nodo AV, y los intraventriculares, con sus diferentes variables, son ejemplos del mecanismo de bloqueo simple. Las taquicardias supraventriculares y ventriculares, el aleteo, y la fibrilación auricular, son el sustrato del segundo mecanismo.

### **El bloqueo simple**

Las condiciones que inactivan o bloquean en forma parcial el canal de  $\text{Na}^+$  atenúan el valor máximo de despolarización en fase 0, ( $V_{\text{max}}$ ) y ello se traduce en una disminución de la velocidad de conducción.

La exposición a tetrodoxina, o el aumento de la concentración de  $\text{K}^+$  extracelular, determinan por diferentes mecanismos, un bloqueo creciente de los canales de  $\text{Na}^+$  generando una disminución en la  $V_{\text{max}}$ , y por ende, una disminución en la velocidad de conducción.



La amiodarona, por otro lado, también disminuye la corriente de ingreso de sodio, introduciendo cambios en la velocidad de conducción de membrana.

### **Mecanismo de reentrada**

En condiciones fisiológicas, el impulso generado por el nodo SA, luego de completar la secuencia normal de activación, se encuentra rodeado de tejido totalmente refractario, por lo que finalmente se extingue.

En determinadas circunstancias patológicas, esta actividad eléctrica provocada por un impulso, puede persistir en una región pequeña del miocardio, hasta después de completada la recuperación de la excitabilidad de las fibras, con capacidad para volver a excitarlo.

Este es el denominado mecanismo de reentrada, y es necesario para su creación, la presencia de un bloqueo de la conducción unidireccional, (que genera una vía a través de la cual, el impulso puede volver a estimular el miocardio) y un enlentecimiento en la velocidad de conducción, que facilita la instalación de tal mecanismo, en áreas pequeñas del tejido miocárdico.

Tanto el bloqueo unidireccional, como la conducción lenta, son las alteraciones electrofisiológicas básicas, para la instalación del mecanismo de reentrada, por esto se comprende que, la velocidad de propagación del impulso en el corazón, tiene un rol fundamental, en la fisiopatología de las arritmias por este mecanismo.

#### *El bloqueo unidireccional*

El bloqueo de la conducción unidireccional, puede generarse por tres mecanismos:

- 1) Diferencias regionales en la recuperación de la excitabilidad***
- 2) Diferencias en el acoplamiento eléctrico intercelular***
- 3) Alteraciones en las corrientes iónicas, que generan el potencial de acción.***

Cuando un impulso eléctrico se propaga a través de un área de tejido que presenta diferencias en la duración de los periodos refractarios, la propagación puede bloquearse en las zonas donde el periodo refractario es mas largo. Si el impulso eléctrico puede viajar a través de regiones cuya excitabilidad está mas recuperada (periodos refractarios mas cortos), podrá retornar después al sitio de bloqueo y reexcitarlo.

Un dato no menor es la dimensión del área del bloqueo unidireccional, que para operar el mecanismo de reentrada tendrá que ser considerable.

#### *La conducción lenta*

Una condición fundamental para que se genere el mecanismo de reentrada, es que el impulso sufra una demora suficiente en una vía alternativa, y permita que el área proximal a la zona del bloqueo unidireccional, recupere su excitabilidad.

El enlentecimiento de la conducción, y el acortamiento del periodo refractario efectivo, pueden permitir una nueva excitación, sin necesidad de que se genere un nuevo impulso automático.

#### *Conclusiones*

Todos los estudios y criterios, para el acertado reconocimiento de las arritmias cardiacas, (bases celulares y cambios iónicos), no parecen ser suficientes, es por esto que estudios más recientes sobre electrofisiología celular, acercarían a facilitar un enfoque terapéutico racional.

Nace de esta manera el concepto de *parámetro fisiológico vulnerable*, el cual permite la elección del agente antiarrítmico más adecuado.

Definimos a parámetro fisiológico vulnerable, como aquel que al ser modificado, produce el efecto antiarrítmico buscado, con el mínimo de efectos indeseables.

En las alteraciones del automatismo, el parámetro vulnerable es la despolarización diastólica espontánea. La modulación de la corriente de ingreso de sodio, a través del bloqueo, o estimulación de receptores beta, parece ser la clave terapéutica más adecuada de las arritmias sinusales.

Las posdespolarizaciones precoces, ocurren en presencia de frecuencias cardíacas lentas, y potenciales de acción prolongados. Ante la sospecha de arritmia por este mecanismo, la opción más racional, será la de sobreestimulación farmacológica, o la aceleración de la repolarización, por bloqueo de la corriente de ingreso de sodio.

En caso de mecanismo por posdespolarizaciones tardías, ejercer la terapéutica sobre el parámetro vulnerable, es actuar sobre el ingreso de calcio, o bloqueando su liberación.

En el mecanismo de reentrada, el enfoque más lógico consiste en utilizar bloqueantes de la corriente de sodio, para generar un bloqueo bidireccional, o elevar la conductancia de los canales de acoplamiento intercelular, para anular el bloqueo unidireccional, o lograr una prolongación de la refractariedad, a través de prolongar los potenciales de acción.

## **CLASIFICACION DE LAS ARRITMIAS**

### **ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES:**

- **TAQUICARDIA SINUSAL**
- **EXTRASISTOLIA SUPRAVENTRICULAR**
- **TAQUIARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES NO SINUSALES**
- **TAQUIARRITMIAS NO REGULARES**

### **ARRITMIAS VENTRICULARES:**

- **ARRITMIAS VENTRICULARES NO SOSTENIDAS**
- **TAQUICARDIA VENTRICULAR MONOMORFA**
- **TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMORFA**
- **ALETEO Y FIBRILACION VENTRICULAR**

## **CLASIFICACION DE LAS DROGAS ANTIARRITMICAS**

En 1970, Vaughan Williams propuso una clasificación basada en los modos de acción de las drogas antiarrítmicas agrupándolas en tres clases. En la Clase I las drogas que reducían la corriente de entrada de sodio, en concentraciones que no afectaban el potencial de reposo de la membrana. En la clase II las drogas que bloqueaban la

actividad simpática sobre el corazón, sin afectar el potencial de acción de la mayoría de las células cardíacas, reducían la despolarización espontánea de las células marcapasos bajo estimulación adrenérgica y tenían efectos cronotrópicos negativos. Las drogas de la clase III eran las que prolongan la duración del potencial de acción (bloqueaban los canales de potasio) y eran capaces de ejercer actividad sobre diferentes canales iónicos a nivel celular con acciones complejas sobre el potencial de acción.

A continuación se muestra la clasificación actual de Vaughan Williams modificada.

### **DROGAS ANTIARRITMICAS**

<b>GRUPO</b>	<b>Principales propiedades electrofisiológicas</b>	<b>Drogas</b>
<b>I</b>	<b>Inhiben la corriente rápida de sodio.</b>	
<b>Ia</b>	<b>Enlentecimiento de fase 0 del potencial de acción</b>	<b>Quinidina Procainamida Disopiramida</b>
<b>Ib</b>	<b>Mínimo enlentecimiento de la fase 0</b>	<b>Lidocaina Fenitoina Mexiletina</b>
<b>Ic</b>	<b>Enlentecimiento de fase 0</b>	<b>Encainida Flecainida Lorcainida Propafenona</b>
<b>II</b>	<b>Bloqueantes <math>\beta</math>-adrenérgicos</b>	<b>Propranolol Sotalol Esmolol</b>
<b>III</b>	<b>Enlentecimiento de fase III Corrientes de K repolarizantes</b>	<b>Amiodarona Sotalol Bretilio Dofetilida Ibutilida</b>
<b>IV</b>	<b>Inhibición corriente lenta de <math>Ca^{++}</math> en nódulo AV</b>	<b>Verapamilo Diltiazem</b>
<b>IV (bis)</b>	<b>Abre canales de Potasio (hiperpolarización)</b>	<b>Adenosina</b>

## **Antiarrítmicos Clase I** **Bloqueantes de los canales de sodio**

Son drogas que bloquean el canal de sodio, al que se unen en su estado activo (canal abierto), con directa dependencia del uso y mayor grado de bloqueo a frecuencias cardíacas más rápidas. Se las dividió en subclases:

IA: prolongan la conducción y la repolarización.

IB: no afectan la conducción y acortan la repolarización.

IC: prolongan la conducción y casi no afectan la repolarización.

Esta división se relaciona con la constante de tiempo de unión y liberación de la droga al canal. Las drogas IB muestran una cinética de unión y desunión del canal rápida, las de la clase IC son de cinética lenta y las de la IA intermedias. La cinética de unión es enlentecida por la isquemia, la acidosis y la hiperkalemia.

### **Antiarrítmicos del grupo IA**

Los agentes clase Ia actúan preferentemente en la inhibición de la corriente rápida de sodio con depresión de la fase 0 del potencial de acción, y como consecuencia *prolongan la duración del potencial de acción*.

### **Quinidina**

La quinidina, isómero d de la quinina, es la droga antiarrítmica más antigua. Desde 1918 se usa en el tratamiento de la fibrilación auricular.

La quinidina afecta la despolarización y la repolarización por bloqueo de los canales de sodio y potasio. Produce bloqueo dependiente del uso de la corriente rápida de sodio (INa), que es el responsable del efecto depresor de la Vmax de la fase 0 a frecuencias rápidas. La afinidad por la unión al canal es mayor en el estado activado. La depresión de la velocidad de ascenso del potencial de acción es mayor en condiciones de isquemia.

Algunas de las drogas de este grupo pueden causar complicaciones arritmógenas al prolongar el intervalo QT en individuos genéticamente predisuestos, o por depresión de la conducción y promover el mecanismo de reentrada.

No hay evidencia clínica de que la quinidina o agentes de la clase I, disminuyan la mortalidad en los pacientes tratados, por el contrario, la sospecha más firme es que la eleven o no la modifiquen.

Con muy precisas indicaciones, el uso de la quinidina se ha reducido notablemente a causa de sus efectos proarrítmicos así como de sus numerosas interacciones con otros fármacos.

#### **Perfil electrofisiológico**

Los efectos electrofisiológicos netos de la quinidina derivan de su compleja interacción sobre las diferentes corrientes de entrada y de salida. Además, bloquea los receptores adrenérgicos alfa 1 y alfa 2 y tiene efectos vagolíticos, por el bloqueo de los receptores muscarínicos (M2).

El efecto anticolinérgico y la actividad refleja simpática por la vasodilatación periférica puede mejorar inicialmente la conducción en el nodo AV. El automatismo de las fibras de Purkinje es suprimido. Los postpotenciales tardíos pueden ser suprimidos por la quinidina, aunque en ocasiones puede aumentarlos o provocar postpotenciales precoces.

En el ECG, aumenta la duración del QRS (en relación con sus niveles plasmáticos). Pueden aparecer ondas U prominentes que deben alertar sobre posibles efectos proarrítmicos.

La quinidina posee un amplio espectro de actividad en arritmias originadas a nivel supraventricular o ventricular, así como las generadas por el mecanismo de reentrada.

La quinidina prolonga la duración del potencial de acción, y del periodo refractario efectivo (PRE) en las vías de Purkinje, además de enlentecer la conducción y prolongar la refractariedad de las arritmias nodales.

También posee actividad sobre la vía accesoria del Wolff Parkinson White, prolongando su PRE, de tal manera que disminuye la respuesta ventricular en este síndrome.

#### Efectos sobre el SNA

Sobre el sistema nervioso parasimpático tiene un marcado efecto antimuscarínico, observándose una elevación en la frecuencia cardíaca y facilitación en la conducción de impulsos por el nodo AV.

Esto genera un aumento en el pasaje de estímulos auriculoventriculares durante el flutter o la fibrilación auricular (efecto proarrítmico).

El bloqueo alfa adrenérgico puede causar hipotensión ortostática (frecuente con la administración IV) y taquicardia sinusal refleja. No produce efectos inotrópicos negativos clínicos.

#### Farmacocinética

Droga de administración oral, se distribuye en forma generalizada con una biodisponibilidad aproximada del 90%, tiene metabolismo por hidroxilación hepática y se elimina por riñón. Posee una vida media de 7 a 9 hrs.

La quinidina se une a la alfa 1 glucoproteína ácida, que aumenta en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y el IAM, liberando más droga en plasma y con una reducción aparente del volumen de distribución. Se metaboliza en hígado, por oxidación a través del sistema del citocromo P450. Los metabolitos 3hidroxiquinidina, la N-oxoquinidinona y la O-desmetilquinidina tienen toda actividad electrofisiológica, pero en las concentraciones fisiológicas, el metabolito principal la 3hidroxiquinidina es el más potente. Atraviesa la placenta y es excretada en la leche materna. Aumenta los niveles de la digoxina (hasta el doble) por la reducción de la unión tisular (menor volumen de distribución) y una reducción de la eliminación renal, biliar e intestinal. Alcanza el estado de equilibrio en 48 horas .

La insuficiencia renal, altera poco la vida media de la droga, no así la insuficiencia hepática que puede elevar peligrosamente las concentraciones plasmáticas. La concentración terapéutica útil, es de 2,5 a 5 ug/ml.

### Dosis

La dosis oral de sulfato de quinidina es de 200 a 600 mg cada 6 horas. Preparados de acción prolongada permiten su administración cada 8 o 12 horas. El gluconato de quinidina se uso, por vía intravenosa, en dosis de 10 mg/Kg de peso en 20 minutos, controlando la TA, frecuencia cardíaca y el ECG, aunque en la actualidad no se usa la droga por vía parenteral.

### Cambios en el ECG

La quinidina genera cambios en el ECG y éstos traducen fielmente sus efectos proarrítmicos.

Los efectos más severos son sobre la duración del complejo QRS y sobre el intervalo QT.

***Debe controlarse celosamente la dosificación, y suspenderla si la duración del QRS se amplía en un 50%; o en un 25%, si la conducción intraventricular está alterada previamente; o si la duración del QRS es mayor de 140 milisegundos; o si se produce una prolongación del intervalo QT, por mas de 500 milisegundos.***

Además puede observarse una prolongación débil del intervalo PR sin manifestación clínica de importancia.

### Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales (dolor espasmódico y diarrea). El rush cutáneo es raro. El cinconismo, que consiste en disminución de la audición, zumbidos y visión borrosa es una manifestación característica de toxicidad. Otros efectos son trombocitopenia y anemia hemolítica Coombs +. Síndrome lúpico con desarrollo de anticuerpos antihistona. En niveles tóxicos, ensancha el QRS y provoca arritmias ventriculares.

Como se mencionó tiene efecto proarrítmico. La Fibrilación ventricular inducida por quinidina es un evento precoz (ocurre en los primeros 3 días de la administración, un efecto similar se ve en todas las drogas de la clase IA).

Es posible identificar a los pacientes que pueden experimentar arritmias tipo Torsión de Punta por drogas de la clase IA, porque estos tendrían una prolongación del intervalo QTc con el ejercicio (antes de administrar la droga) y no prolongan el QTc los que no mostraran efecto proarrítmico.

El efecto proarrítmico de estas drogas motivo la sugerencia de hospitalización para la administración de drogas IA. La hipokalemia facilita la inducción de postpotenciales precoces por quinidina y predispone al desarrollo Torsión de Punta durante su uso clínico.

### Contraindicaciones

La quinidina esta contraindicada en las arritmias que cursan o son generadas por QT prolongado.

En caso de arritmias asociadas a QRS prolongado o a insuficiencia cardiaca congestiva, debe controlarse cuidadosamente la dosis e indicar un seguimiento estrecho del tratamiento.

En el caso de observarse síndrome del seno enfermo o algunos bloqueos de rama la contraindicación es relativa y deberá ser estudio en cada paciente en particular. Otras contraindicaciones son la miastenia gravis, insuficiencia hepática grave, colitis ulcerosa y enteritis regional.

### Indicaciones

El tradicional uso de la quinidina para la conversión farmacológica de la fibrilación o flutter auricular agudo ha sido sustituido por las drogas del grupo III, (amiodarona o sotalol).

En el caso de utilizarse para conversión química, esta droga debe asociarse siempre, y previamente, a agentes que antagonicen el pasaje de estímulos por el nodo AV, tales como el verapamilo o la digoxina, a fin de evitar que se manifieste el efecto anticolinérgico de la quinidina.

A pesar de ayudar a mantener el ritmo sinusal postcardioversión, no es recomendable su uso, ya que se ha demostrado que puede reducir la supervivencia del paciente.

Puede resultar efectiva, si otros antiarrítmicos fracasan, en reducir la frecuencia de taquiarritmias supraventriculares incluidas las que están asociadas a vías accesorias de conducción.

### Procainamida

#### Perfil electrofisiológico básico y actividad sobre receptores

Comparte el mismo subgrupo que la quinidina, y a pesar de la similitud de sus efectos electrofisiológicos, no prolonga con la misma extensión el intervalo QT.

Sobre los receptores del SNA, a diferencia con la quinidina, tiene un menor efecto antimuscarínico, y similar acción sobre los receptores alfa.

#### Farmacocinética

La administración puede ser vía oral o IV. Su metabolización es acetilación dependiente, y genera un principio activo: la N-acetil procainamida, (NAPA).

La vida media es de aproximadamente de 3,5 hs., y la de su metabolito activo, de 6 a 8 horas.

#### Dosis

La dosis por vía oral difiere en su intervalo de acuerdo a la forma de presentación.

En su forma farmacéutica clásica, debe administrarse una carga de 1g, seguido de 500mg cada tres horas. En la presentación de liberación prolongada, la dosis es de 500 a 1500mg cada 6 o 12 hs.

La dosis IV. en bolo en taquicardia ventricular es de 10mg/kg a una velocidad de 100 mg/min.

En la administración por vía intravenosa se indica 100mg durante 2 minutos, seguido de 25mg/min, con un máximo de dosis de 1g en la primera hora, y luego continuar con 2 a 6 mg/min.

### Efectos adversos y contraindicaciones

Los efectos por fenómeno de hipersensibilidad como rash y fiebre son los que se presentan con mas frecuencia.

El efecto lupus-like es considerado de mayor severidad y aparece generalmente en los tratamientos prolongados (más de 6 meses).

A pesar de tener un efecto anticolinérgico más débil que el de la quinidina, puede observarse un aumento en el pasaje de estímulos cuando se la utiliza para el tratamiento del flutter o fibrilación auricular.

Las contraindicaciones más importantes son la insuficiencia cardiaca congestiva, la miastenia gravis, la falla renal y el shock.

### Indicaciones

Sin ser una droga antiarrítmica de primera línea, la procainamida puede indicarse en arritmias supraventriculares o ventriculares, inclusive aquellas que presentan vía accesoria de conducción (WPW).

## **Antiarrítmicos de la Clase Ib**

Como grupo, los fármacos de la clase IB inhiben la corriente rápida de sodio y acortan la duración del potencial de acción en el tejido no enfermo. El primero es un efecto potente, mientras que el segundo predispone a la aparición de arritmias, pero se asegura de que no se prolongue el QT. Los fármacos de esta clase actúan en forma selectiva en el tejido enfermo o isquémico, donde promueven el bloqueo de la conducción, por lo que interrumpen los circuitos de reentrada.

### **Lidocaina**

Se la empezó a usar como antiarrítmico en 1950. Es el prototipo de las drogas de la clase IB.

Muy importante para el control de arritmias ventriculares asociadas a IAM y cirugía cardiaca, carece de valor para las originadas a nivel supraventricular.

La lidocaina bloquea la INa, uniéndose predominantemente en el estado inactivado. La cinética de unión y desunión de la droga es rápida y el enlentecimiento de la conducción solo es evidente a frecuencias rápidas o en tejidos enfermos con membranas parcialmente despolarizadas, hiperkalemia o acidosis. Suprime el automatismo normal y anormal de las fibras de Purkinje (63). Esto puede provocar asistolia si se administra en el contexto de un BAVC. Los postpotenciales precoces pueden ser suprimidos por la lidocaina por reducción de la Ito. En el músculo isquémico la lidocaina deprime la excitabilidad y la conducción. No tiene efectos directos sobre el sistema autonómico.

No altera la hemodinamia, en algunos pacientes con disfunción ventricular puede causar una depresión transitoria de la función durante la administración del bolo.

Se descartó el concepto de la lidocaina profiláctica para prevenir la TV y la FV en el IAM, así como no cumple ningún rol en el tratamiento de las arritmias ventriculares recurrentes crónicas

Su efectividad se eleva con altas concentraciones de potasio extracelular.



### Perfil electrofisiológico

El efecto se produce exclusivamente sobre las fibras sódicas y deprime el automatismo a nivel de las fibras de Purkinje. Si bien sobre la duración del potencial de acción, el efecto de la lidocaína es el de disminuir su duración, su actividad sobre la duración del periodo refractario efectivo es prolongarlo, ya que el cociente **PRE/DPA**, aumenta.

### Farmacocinética

Solo está disponible para uso parenteral, debido a su pobre absorción intestinal y extenso metabolismo de primer paso por el hígado y la acumulación de metabolitos tóxicos. Se metaboliza en el hígado a glucinexilidida y monoetilglicinelidida, ambos menos activos que la droga de origen. Se une a la glucoproteína ácida alfa1, en la ICC o el IAM, aumenta la droga en plasma y una aparenta una reducción de su volumen de distribución. Así, el porcentaje de droga libre en plasma disminuye durante el IAM y se puede necesitar alcanzar niveles más altos para tener efectos terapéuticos.

El clearance es aproximadamente igual al flujo hepático. Todo lo que disminuye el flujo hepático, disminuye el clearance de lidocaína y predispone a su toxicidad (62). Después de su administración intravenosa, la vida media de la fase de distribución rápida es de 8 a 10 minutos, se elimina del plasma en 1 a 2 horas, persiste más tiempo en la ICC, IAM o alteraciones hepáticas. No se han demostrado efectos teratogénicos en animales, atraviesa la placenta y no se probó que se elimine por la leche materna. La administración intramuscular alcanza niveles terapéuticos en 15 minutos y los mismos duran cerca de 90 minutos.

### Dosis

Se indica una dosis IV de carga de 75 a 100mg, y luego de 30 minutos una segunda dosis de carga, o 400mg IM. Luego de esto se indica una infusión continua, a una dosis de 2-4mg/min, manteniendo concentraciones plasmáticas útiles (1,4 a 5 ug/ml.). La dosis debe ser disminuida en casos de flujo sanguíneo hepático pobre (bajo gasto cardíaco, bloqueo beta), hepatopatía, cimetidina o tratamiento con halotano.

### Efectos adversos

Generalmente la lidocaína no presenta efectos secundarios hemodinámicos, inclusive en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Predominan los efectos adversos sobre el sistema nervioso central, estupor, parestesia, diplopía, hiperacusia, alteración de la conciencia, convulsiones, paro respiratorio y coma.

Se han descrito, con dosis altas, cuadros psicóticos diversos especialmente en mayores de 60 años.

Efectos proarrítmicos clínicos por lidocaína son muy raros.

### Indicaciones

Como se describió anteriormente, la lidocaina es uno de los antiaritmicos mas útiles para el tratamiento de las *arritmias ventriculares secundarias a cirugía cardiaca, post IAM, cardiopatía isquémica, o por intoxicación digitálica.*

No esta indicada en el tratamiento profiláctico para arritmias ventriculares en las primeras horas de producido el infarto agudo del miocardio, estudios clínicos evidenciaron su falta de beneficios

### **Mexiletina**

De similar perfil electrofisiológico a la lidocaina, ofrece como ventaja su buena disponibilidad vía oral, eficacia similar a quinidina, sin efectos depresores, no prolonga el QT, y no tiene efectos vagolíticos.

#### Perfil electrofisiológico

Los efectos electrofisiológicos son similares a los de la lidocaina. La función sinusal no es afectada, pero cuando el nódulo sinusal está enfermo puede causar bradicardia y prolongación de los tiempos de recuperación del nódulo sinusal. Puede aumentar la refractariedad y el tiempo de conducción en el sistema His-Purkinje. No tiene efectos directos sobre el sistema nervioso autónomo (64).

#### Farmacocinética

La absorción es casi completa por vía oral y su metabolismo de primer paso por el hígado es menor al 10%. Durante el IAM su absorción es incompleta y retardada, el pico de concentración ocurre entre 4 y 6 horas. El volumen de distribución es grande. La principal ruta de eliminación es la transformación hepática a metabolitos inactivos por el sistema del citocromo P450. Hay metabolizadores lentos que tienden a tener más efectos adversos. La eliminación renal, sensible al pH, puede alcanzar hasta el 35% cuando la orina es ácida. El clearance se retarda en la cirrosis, pero cambia poco en la insuficiencia renal o cardíaca.

#### Efectos adversos.

Los efectos adversos más prominentes son los gastrointestinales y del SNC. Son dosis y concentración dependientes. El primer signo de toxicidad del SNC es el temblor, puede causar visión borrosa, disartria, ataxia y confusión. La incidencia de efectos proaritmicos severos en 1,3% de los pacientes tratados por TV y FV.

No se han descripto efectos teratogénicos en animales. Se excreta por leche materna en concentraciones similares a las del plasma.

#### Uso clínico.

Es efectiva para suprimir extrasistoles ventriculares y TV. En casos aislados se refirió su eficacia al tratar TdeP (65). No tiene efecto en dosis terapeuticas en las arritmias auriculares.

La dosis oral típica es de 150 a 200 mg cada 8 horas, puede aumentarse de 50 a 100 mg hasta un máximo de 400 mg cada 8 horas. Los efectos adversos gastrointestinales o del SNC son los factores limitantes.

### **Difenilhidantoína**

La difenilhidantoína (DFH) es una droga anticonvulsivante, similar a los barbitúricos, con propiedades antiarrítmicas.

#### *Perfil electrofisiológico*

Bloquea la INa en forma dependiente del uso en las células auriculares, ventriculares y fibras de Purkinje. En células ventriculares bloquea la corriente ICaL, pero no la ICaT. Deprime el automatismo normal y anormal en la fibra de Purkinje. Deprime en forma marcada la excitabilidad y la conducción en el músculo ventricular isquémico y suprime los postpotenciales tardíos. Tiene efectos antiadrenérgicos centrales cuando se la usa para tratar las arritmias de la intoxicación digitálica.

Actúa deprimiendo la fase 4 de despolarización en las fibras de purkinje.

A nivel de la excitabilidad, aumenta la duración del PRE y puede mejorar la conducción en fibras de purkinje afectadas por la intoxicación digitálica.

#### *Farmacocinética*

La absorción oral es variable, con una biodisponibilidad de 55 a 90%. En la insuficiencia renal, se acumula un compuesto de bajo peso molecular, desplazando a la DFH y reduciendo la fracción unida de esta a un 50%. Así, sin cambio en sus niveles plasmáticos hay un aumento de los efectos de la DFH por la proporción de droga presente. Su metabolismo es casi exclusivamente hepático. Tiene una cinética metabólica no lineal porque la enzima responsable se satura a niveles plasmáticos de 10 ug/ml, subiendo rápidamente los niveles plasmáticos al subir la dosis. La principal vía metabólica hepática puede estar ausente en algunas familias. La vida media de 24 horas puede variar.

#### *Efectos adversos sobre el sistema cardiovascular*

La disfunción del nódulo sinusal puede empeorar en pacientes con función sinusal anormal. La administración intravenosa puede causar hipotensión. Sin embargo, no causa depresión significativa de la función ventricular.

#### *Otros efectos adversos.*

Los efectos adversos sobre el SNC, nistagmus y ataraxia, son dependientes de la concentración. Rash, náuseas, discracias sanguíneas, neuropatías, hiperglucemia, linfadenopatía, síndrome de Steve-Johnson, hirsutismo y osteomalacia. La hiperplasia gingival tiene una incidencia del 50%. La extravasación durante la administración intravenosa puede causar daño tisular severo, llegando a la pérdida del miembro. Puede causar un raro pero severo síndrome de hipersensibilidad, con fiebre, lesiones cutáneas hasta eritema multiforme, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y leucocitosis, los corticoides pueden ser útiles para su tratamiento. No se han descrito efectos proarrítmicos,

Estos se tratarán con mayor profundidad en el módulo sobre anticonvulsivantes.

El uso de DFH durante el embarazo puede causar malformaciones cardíacas, hendiduras labiales y palatinas y el síndrome de hidantoina fetal (deficit de crecimiento fetal, microcefalia y retardo mental).

### Indicaciones

Es eficaz en las arritmias por intoxicación digitálica, controlando arritmias auriculares y ventriculares.

La dosis IV no debería superar los 50 mg/min, hasta un máximo total de droga menor a 100 mg. No se debe administrar por vía intramuscular. El tratamiento oral se puede iniciar con una dosis de carga de 1000 mg el primer día, 500 mg el segundo y tercer día. Las dosis de mantenimiento serán de 300 a 400 mg/día, que se puede administrar en una toma.

Arritmias ventriculares post cirugía de cardiopatías congénitas.

### **Antiarrítmicos de la clase Ic**

De muy mala reputación, luego de probarse fehacientemente sus efectos proarritmogénicos, en Estudios Clínicos Basados en la Evidencia, como el **CAST (flecainida)**, **CAST II (moricizina)**, y **CASH (propafenona)**.

Como grupo se destacan los siguientes efectos fisiológicos

- 1) **Fuerte inhibición de los canales rápidos de sodio, con marcada depresión de la fase 0 del potencial de acción.**
- 2) **Efecto inhibitorio sobre la conducción His-Purkinje con ensanchamiento del QRS por retrasar la inactivación del canal lento de sodio y la inhibición de la corriente repolarizante rápida.**
- 3) **Acortamiento de la duración del PA, solo en fibras de Purkinje, a diferencia del resto del tejido ventricular, desarrollando heterogeneidad eléctrica, y arritmias.**

## **Flecainida**

Sintetizada en 1972, los ensayos clínicos comenzaron en 1975. La biodisponibilidad no es afectada por los alimentos o los antiácidos. El metabolismo hepático produce meta-O-dealkilada flecainida, que tiene un 20% de la actividad de la droga de origen. La excreción renal de flecainida es de un 30%. El efecto teratogénico se demostró en animales. Es eliminada por la leche materna.

La flecainida muestra un potente bloqueo del canal de sodio, la constante de tiempo para el comienzo del bloqueo es de 12,9 segundos y la de recuperación es de 21 segundos (74). Bloquea la IK y la corriente lenta de calcio. La prolongación de la refractariedad es el mecanismo que permite terminar la fibrilación auricular.

Tiene efectos inotrópicos negativos, similares a los de la disopiramida. En un 16% de los pacientes aumenta la insuficiencia cardíaca y en un 6% la hace aparecer. No se recomienda su uso en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o antecedentes de IAM. Es particularmente útil en pacientes con disfunción diastólica y arritmias.

Los efectos adversos obligaron a discontinuar su uso en un 13% de los pacientes. Las reacciones del SNC como visión borrosa, cefalea, y ataxia. La flecainida fue usada en el CAST, aumentando la mortalidad en los pacientes tratados con la droga (75). En el tratamiento de las arritmias ventriculares tiene más efecto proarrítmico cuando el problema subyacente fue una taquicardia ventricular (TV). Debido a los efectos dependientes del uso la proarritmia puede ocurrir con el ejercicio y el test de ejercicio se recomienda antes del alta. Los efectos de proarritmia ventricular son raros en el tratamiento de la fibrilación auricular (FA) o de las taquicardias supra ventriculares paroxísticas (TSVP).

Es efectiva para el tratamiento de muchas arritmias auriculares y ventriculares. Ayuda a controlar la FA paroxística o la TSVP. Impide la TSVP ortodrómica en un 68% de los pacientes con vía anómala. Se la usó con éxito en infantes y niños.

La dosis inicial puede ser de 100 mg cada 12 horas, con una dosis máxima de 200 mg cada 12 horas.. Una dosis oral única de 300 mg puede ser eficaz para revertir la FA. La duración del QRS se debe controlar y con un aumento de un 20% se debe disminuir la dosis.

## **Propafenona**

Sintetizada en 1970, se liberó para el uso comercial en 1977. Es bien absorbida (más del 90%), su biodisponibilidad es baja por su metabolismo de primer paso por el hígado. Administrada con los alimentos aumenta la biodisponibilidad en los metabolizadores intensivos y permite alcanzar los picos de concentración plasmática más rápido. La propafenona exhibe una cinética no lineal, dependiente de la dosis en pacientes metabolizadores intensivos, debido a un mecanismo metabólico saturable (probablemente 5-hidroxilación). La pendiente de la relación dosis concentración plasmática aumenta dramáticamente con dosis mayores de 600 mg/día. La vía metabólica primaria es hepática con un mecanismo saturable a 5-hidroxi-propafenona,

que es electrofisiológicamente activa. Otros metabolitos son la N-dealkilpropafenona y la 5-hidroxi-4-metoxipropafenona. La 5-hidroxilación es parte de la ruta metabólica del sistema P450. Un 7% de los blancos carecen de esta enzima y son metabolizadores pobres con concentraciones más altas de propafenona y niveles muy bajos o ausentes de 5-hidroxi-4-metoxipropafenona. La disfunción hepática compromete el metabolismo y disminuye el clearance de la droga, pero la biodisponibilidad aumenta por la disminución de la unión a las proteínas. En la insuficiencia renal, aunque las concentraciones plasmáticas de propafenona no cambian, el nivel de 5-hidroxi-4-metoxipropafenona puede ser del doble. Los rangos terapéuticos de concentración pueden no ser útiles si no se miden los otros metabolitos activos, La propafenona y sus metabolitos se eliminan con la leche materna (76).

La propafenona es un potente bloqueador de la INa, en una manera dependiente del uso, con una cinética de unión y desunión lenta. Sus dos metabolitos principales la 5-hidroxi y la N-dealkil propafenona, también bloquean la INa, la primera tan potente como la droga madre. El bloqueo ocurre en el estado activo y en el inactivado del canal de sodio. También bloquea los canales de potasio, bloquea la IK en niveles terapéuticos y la IK1 y la Ito en concentraciones mayores. También a concentraciones altas bloquea la ICaL. Tiene un efecto de bloqueo betaadrenérgico no selectivo.

Aunque no modifica habitualmente la frecuencia sinusal en reposo, impide su aumento con el ejercicio. Tiene un efecto inotrópico negativo, al menos parcialmente debido a sus efectos bloqueantes betaadrenérgicos y bloqueantes del canal de calcio. Cuando la función ventricular está alterada puede disminuir la fracción de eyección. Este efecto inotrópico negativo es menos pronunciado que para la disopiramida y la flecainida.

Los efectos adversos son náuseas, mareos, gusto metálico (especialmente con productos lácteos). También, visión borrosa, parestesias, constipación, aumento de las enzimas hepáticas y exacerbación del asma. Un 10 a 25% de los pacientes deben discontinuar la medicación por estos efectos.

Se informó la aparición de TV y FV luego de iniciar la administración de la droga. La incidencia de arritmias severas por propafenona se considera de un 5%. La propafenona al tratar el aleteo auricular puede causar conducción 1:1.

La propafenona es efectiva para tratar una amplia variedad de arritmias supraventriculares y ventriculares. La fibrilación auricular puede ser controlada en un 40 a 65%. También se usa para tratar arritmias que usan una vía accesoria.

La dosis de mantenimiento es de 150 a 300 mg cada 8 horas. Una única dosis de 600 mg puede ser útil para revertir una fibrilación auricular aguda. La dosis en niños es de 10 a 20 mg/Kg.

## **DROGAS ANTIARRITMICAS CLASE II** **BLOQUEANTES BETA ADRENERGICOS**

Los fármacos más utilizados como antiarrítmicos son el propanolol, el sotalol y el acebutolol.

### Perfil electrofisiológico

Los efectos antiarrítmicos de los beta bloqueantes están bien definidos, actúan fundamentalmente revertiendo o anulando los efectos electrofisiológicos y arritmogénicos de la estimulación por betaagonistas. Así, los efectos de los bloqueantes beta parecen ser mayores en células y tejidos bajo mayor influencia de los transmisores adrenérgicos. Sus efectos clínicos más significativos en términos de reducción de la mortalidad se manifiestan en pacientes que sobrevivieron a un infarto de miocardio.

Los Beta bloqueantes deprimen la pendiente de la despolarización en fase 4 y en menor magnitud, aumentan el umbral para la activación en las células nodales sinusales y aurículo ventriculares (AV), acciones que llevan a la supresión del automatismo. La velocidad de ascenso de la fase 0, en estas fibras, también está reducida provocando enlentecimiento de la conducción.

Los Beta bloqueantes tienen poco o ningún efecto sobre la conducción sinoauricular en tejidos sanos, pero puede haber una prolongación variable del tiempo de conducción sinoauricular en pacientes con un sistema de conducción enfermo.

Un llamativo pero esperado efecto de los beta-antagonistas es la prolongación de la conducción intranodal a nivel AV tanto como los períodos refractarios efectivos, con una mayor probabilidad de bloqueo tipo Wenckebach.

Esta suma de efectos se relaciona a la rica inervación adrenérgica de los nodos sinusal y AV en contraste con la aurícula, ventrículos, sistema His-Purkinje y las vías accesorias en el corazón. En estos tejidos, los beta bloqueantes no tienen más que un modesto efecto sobre la refractariedad y la conducción, excepto cuando hay isquemia presente. Es por esto, que estas drogas tienen poco efecto en convertir la fibrilación y el aleteo auricular establecido o persistente a ritmo sinusal durante la administración aguda de la droga, también son poco eficaces en revertir la taquicardia ventricular sostenida.

El efecto agudo de los beta-bloqueantes sobre la repolarización cardíaca es variable tanto en tejidos aislados como en el animal entero. Durante la administración crónica, los beta-bloqueantes, prolongan la duración del potencial de acción, en experimentos animales. Mientras que en los seres humanos, los beta bloqueantes aumentan en forma leve el intervalo QTc. Sin embargo, es poco probable que los beta-bloqueantes influyeran marcadamente la repolarización cardíaca; por esto, se sabe que las arritmias tipo Torsión de Punta no ocurren en el tratamiento con beta bloqueantes, aún usados en combinación con diuréticos. La excepción es el sotalol, que combina efectos beta bloqueantes y una tendencia a prolongar la duración del potencial de acción.

### Indicaciones

***Es la droga antiarrítmica, con menor probabilidad de generar efecto proarrítmico.***

A nivel SV, es de indicación en la taquicardia sinusal, secundaria a exceso de catecolaminas, hipertiroidismo, o feocromocitoma (asociado en este último caso a bloqueo alfa para la crisis hipertensiva).

Como clase, los beta bloqueantes tienen un modesto efecto en suprimir las arritmias ventriculares y supraventriculares. Sin embargo, elevan el umbral de FV y reducen el grado de dispersión de la repolarización, especialmente en el miocardio isquémico. Tienen muy poco efecto en prevenir la inducibilidad de la TV y FV en pacientes con TV sostenida sintomática o VF espontáneas.

### Farmacocinética

Aunque los diferentes tipos de beta bloqueantes, ejercen efectos farmacológicos similares, sus características farmacocinéticas son sustancialmente diferentes. El propranolol se absorbe en casi un 100%, pero los efectos de su primer paso por el hígado disminuyen su biodisponibilidad a casi el 30% y hay una marcada variabilidad de concentraciones plasmáticas en diferentes pacientes con la misma dosis. La disminución del flujo hepático, como sucede en la insuficiencia cardíaca, disminuye la extracción hepática del propranolol y su eliminación. Los beta bloqueantes que se eliminan por el riñón tienden a tener vidas medias más largas y muestran menos variabilidad entre pacientes con la misma dosis que aquellos que se metabolizan en hígado. La dosis de los beta bloqueantes se determina mejor por la respuesta fisiológica del paciente.

La farmacocinética de estas drogas se discutirá en mayor profundidad en los módulos sobre antihipertensivos y sobre drogas utilizadas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

### Efectos adversos

Los efectos adversos incluyen hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca congestiva. La retirada súbita de los betabloqueantes en pacientes con isquemia miocárdica puede precipitar episodios de angor, arritmias cardíacas e infarto de miocardio, posiblemente debido a un aumento de la sensibilidad a los betaagonistas de los receptores beta causada por los betabloqueantes y puede durar 5 o 6 días. También empeoran el asma, la enfermedad pulmonar crónica, la claudicación intermitente, el fenómeno de Raynaud, depresión mental, diabetes, fatigabilidad, alteración del sueño y compromiso de la función sexual.

## **DROGAS ANTIARRÍTMICAS CLASE III**

### **Drogas que prolongan la fase III. Bloqueantes de los canales de potasio**

La reentrada es un mecanismo muy importante de arritmias cardíacas que depende de balance crítico entre las propiedades de conducción y refractariedad de un potencial circuito de reentrada. Períodos refractarios cortos favorecen la ocurrencia de reentrada y períodos refractarios más largos hacen la reentrada menos probable. La duración del potencial de acción (DPA) es el principal determinante del período refractario en tejidos con canales rápidos como el músculo auricular y ventricular y el sistema His-Purkinje. Debido a que las drogas clase III aumentan el período refractario sin afectar la conducción, son teóricamente preferidos para la terminación y prevención de las arritmias por reentrada.



El énfasis en el desarrollo de drogas antiarrítmicas y su uso cambió a las drogas de clase III, que evidencian una eficacia superior para tratar arritmias por reentrada tales como la taquicardia ventricular recurrente.

Los compuestos de clase III pueden provocar taquiarritmias ventriculares polimórficas por excesiva prolongación del intervalo QT y al menos un gran estudio randomizado doble ciego en pacientes post-IM concluyó que un compuesto puro de clase III (d-sotalol) aumentaba la mortalidad en estos pacientes con disfunción ventricular izquierda.

### **Mecanismos Celulares de las Drogas Antiarrítmicas Clase III:**

La característica de las drogas antiarrítmicas clase III es su capacidad de prolongar la DPA, que es la única acción de una droga pura de clase III. Hay una variedad de mecanismos iónicos por los que se puede prolongar el potencial de acción. Cualquier intervención que aumenta una corriente de entrada (corriente de sodio o calcio) o reduce una corriente de salida (predominantemente de potasio, teóricamente también, cloro) en el potencial plateau debería aumentar la DPA.

Con una posible excepción (ibutilida), todas las drogas antiarrítmicas clase III disponibles prolongan la DPA por inhibición de las corrientes de potasio.

Una variedad de compuestos clase III puros, incluyendo el d-sotalol y dofetilida, son bloqueadores altamente selectivos de la IKr. Estas drogas prolongan la DPA y la refractariedad, y son efectivos en tratar las arritmias por reentrada. Sus acciones son más importantes a frecuencias cardíacas más lentas.

Varios agentes clase III, incluyendo la amiodarona y las drogas ambasilida y azimilida, son bloqueantes no selectivos de los canales de potasio. Parecen tener menos efectos dependientes del uso invertidos sobre la DPA, y esto, los puede hacer más seguros y más efectivos para ciertas arritmias.

**Propiedades Clínicas:** Las drogas clase III "puras" retardan la repolarización cardíaca y la refractariedad sin afectar otras propiedades cardíacas, esto debería traducirse en aumento de los períodos refractarios y del intervalo QT, sin alteración en el intervalo PR o la duración del QRS. Debido a que la conducción no se altera deberían suprimir las arritmias por reentrada.

Las drogas Clase III parecen ser más efectivas que las drogas clase I para tratar la taquicardia ventricular por reentrada (TV) y son relativamente efectivas en prevenir la recurrencia de la FA (127) pero son menos efectivas que las drogas clase I en terminar la FA. La eficacia reducida de las drogas clase III en la FA puede deberse a sus efectos dependientes del uso invertido sobre la refractariedad auricular, que limita su acción a las frecuencias rápidas en la aurícula fibrilada. En el aleteo auricular, las drogas clase III son efectivas para terminar la arritmia.

La mayoría de las drogas clase III no tienen efectos puros de la clase. La Amiodarona tiene acciones de las cuatro clases antiarrítmicas, el bretilio es simpaticolítico por virtud de la depleción de norepinefrina en las terminaciones de los nervios simpáticos, y el sotalol racémico es un antagonista simpático beta adrenérgico. El perfil clínico de estas

drogas no es solo el puro de clase III, también incluye elementos resultantes de estas acciones accesorias.

El efecto adverso más importante común a las drogas clase III es su capacidad para causar SQTl adquirido, con excesivo retardo en la repolarización y taquiarritmias ventriculares polimórficas (Torsión de Punta).

Una variedad de factores que tienden a retardar la repolarización, como la hipokalemia, bradicardia y género femenino, predispone al Síndrome de QT largo adquirido.

Los pacientes que experimentan Torsión de Punta en respuesta a drogas que prolongan la DPA reaccionan de la misma manera a otras drogas que prolongan la DPA, sugiriendo una posible predilección genética. Anormalidades subclínicas en los genes que codifican los canales iónicos o su regulación explicarían la predilección. Los pacientes portadores pueden ser detectados con la tecnología disponible, permitiendo identificar los pacientes en alto riesgo de Torsión de Punta inducida por drogas.

### **Amiodarona**

De amplia eficacia como fármaco antiarrítmico por abarcar un extenso espectro de arritmias supra y ventriculares, tiene además de su efecto clase III, actividad clase I (no relevante en su actividad antiarrítmica), discreta clase II (efecto beta bloqueante débil) y efecto clase IV (bloqueante cálcico).

Entre sus datos de interés debe tenerse en cuenta su alta potencialidad de efectos adversos, sus interacciones con otras drogas cardiovasculares, su particular lento comienzo de acción, y su vida media excesivamente larga.

Tiene una variedad propiedades farmacológicas, farmacocinéticas y electrofisiológicas que, teóricamente, deberían ser lo opuesto a una intervención farmacológica óptima. Su amplio rango de acciones, electrofisiológicas y otras, se apartan de la especificidad buscada habitualmente. Sus mecanismos de acción son complejos y poco conocidos, la carga de la droga es muy lenta y su eliminación puede tomar meses después de discontinuar su administración cuando se suspende un tratamiento crónico. A pesar de estas consideraciones, la amiodarona es la droga más efectiva y segura para las arritmias cardíacas más graves.

#### **Perfil electrofisiológico**

Sobre el automatismo del nodo SA, tiene un efecto depresor, observándose una disminución en la frecuencia cardíaca.

Sobre la excitabilidad, la amiodarona tiene un efecto muy importante a nivel del nodo SA, nodo AV, sistema de Purkinje, aurículas, ventrículos y vías accesorias de conducción, prolongando marcadamente el PR, base fundamental del efecto antiarrítmico.

En cuanto a sus efectos electrocardiográficos, es observable una prolongación del PR, y del QT.

Hemodinámicamente, puede observarse un efecto inotrópico negativo, de mayor importancia si existe una disfunción sistólica previa.

#### **Cinética**

La amiodarona puede administrarse vía oral, o endovenosa.

Su absorción digestiva es lenta y variable, con una biodisponibilidad entre el 30 y 50%.

De característica muy liposoluble, tiene un volumen de distribución muy grande, debido a un alta acumulación en tejido adiposo y órganos muy perfundidos.

Se une en mas de un 90% a las proteínas plasmáticas y atraviesa placenta.

Su vida media está en relación a su muy lenta eliminación, con un rango entre **25 y 110 días**.

La eliminación de la amiodarona no es vía renal, sino que sus rutas principales son la vía biliar, la piel, y las glándulas lacrimales.

### Dosis

Para el rápido control de una arritmia, se utiliza una carga de 1600mg/día, en 2 veces, durante 7 a 14 días, luego se disminuye la dosis a 400 a 800mg/día, por una a tres semanas.

Para una dosis de mantenimiento, se utiliza en arritmias supraventriculares 200mg/día, y para arritmias ventriculares severas 400mg/día.

### Efectos adversos

De altísima importancia en la evaluación clínica del uso de la amiodarona, impacta con diversos grados de severidad, en mas del 80% de los pacientes que utilizan la droga.

Algunos aspectos han sido estudiados como génesis de tantos, y tan frecuentes efectos adversos, observados con su uso:

- Aparición tardía de los efectos adversos, debido a las características cinéticas descritas anteriormente y la persistencia de los mismos por tiempos muy prolongados luego de suspendida la indicación
- Acumulación de la amiodarona en tejidos poco perfundidos, con la consecuente pobre eliminación.
- Estrecho margen terapéutico en sus concentraciones plasmáticas y toxicidad de la droga dependiente de la dosis total acumulada.
- Alta concentración de yodo en su molécula, elevando considerablemente la dosis diaria de yodo recomendada en cada paciente.

### ➤ **Efectos sobre el aparato respiratorio**

Es una de las complicaciones más severas de la amiodarona, apareciendo en casi un 11% de los pacientes, y con una mortalidad del 5% de los pacientes que la desarrollan.

Las manifestaciones clínicas son principalmente la **disnea**, que progresa hasta aparecer con los mínimos esfuerzos, y **tos seca**.

En los exámenes complementarios se destaca las alteraciones en las pruebas funcionales respiratorias, con hipoxemia, y trastornos importantes de la difusión, (prueba de difusión con monóxido de carbono).

El centellograma pulmonar con galio revela signos de inflamación difusa aguda en los primeros estadios, y la conducta es la suspensión de la droga.

El diagnóstico anatomopatológico en el estadio final muestra lesión pulmonar compatible con una fibrosis pulmonar.

### ➤ **Efectos sobre el hígado**

Con una lesión sobre los hepatocitos idéntica a la generada por el alcohol, la amiodarona eleva en forma persistente las enzimas transaminasas TGO y TGP.

Otra forma de afectación hepática es la aparición de un patrón de colestasis, que retrograda al retiro del fármaco.

### ➤ **Efectos sobre la tiroides**

Los efectos sobre el ciclo biológico de las hormonas tiroideas es la inhibición de la síntesis hormonal, la inhibición periférica de la conversión de T4 en T3 activa, y elevación de la respuesta de TSH a la TRH.

El desarrollo de hipotiroidismo se observa en casi un 15% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son, la bradicardia sinusal y la intolerancia al frío, y el laboratorio específico confirma el diagnóstico. El hipertiroidismo también suele observarse, aunque con menor frecuencia, y el diagnóstico es más difícil de establecer.

### ➤ **Efectos cardiovasculares**

Algunos trastornos sobre la conducción cardíaca aparecen en el transcurso del tratamiento, como bradicardia sinusal, bloqueo de la conducción AV y algunas alteraciones de la conducción intraventricular, pero la arritmia más temida y severa es la generada por la prolongación del intervalo QT, denominada *torsión de punta*.

### ➤ **Efectos neurológicos**

Se destacan el temblor esencial, vértigos, y neuropatía periférica.

### ➤ **Efectos sobre la piel**

Son muy frecuentes, describiéndose la fotosensibilidad, y máculas importantes color gris-azulado generadas por depósitos del fármaco en la piel.

### ➤ **Efectos oftalmológicos**

De aparición en casi todos los pacientes, se observan microdepósitos corneales, resultado de la eliminación de la amiodarona por las glándulas lacrimales.

Son asintomáticas y desaparecen al retirar la droga.

## **Utilidad actual de la amiodarona**

La amiodarona es el mejor tratamiento médico en pacientes en alto riesgo de taquiarritmias ventriculares malignas, particularmente cuando el implante de un CDI es inapropiado o imposible.

La amiodarona es usada para el tratamiento inicial para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA, en especial cuando son resistentes a otras drogas.

El uso rutinario en pacientes post IM no es recomendado, pero la amiodarona es el único antiarrítmico que mostró reducir la muerte arrítmica en pacientes post IM en alto riesgo.

La amiodarona intravenosa tiene relativa eficacia para terminar la FA, pero es útil para la TV refractaria a drogas y facilita la resuscitación en el paro cardíaco debido a FV - resistente al choque.

### **Sotalol**

El Sotalol fue primero desarrollado como un antagonista de los receptores beta adrenérgicos. En 1968, Kaumann y Olson describieron la acción del sotalol prolongando la DPA y sugirieron que era la base de las propiedades antiarrítmicas de la droga. Este "nuevo" mecanismo por el que el sotalol era capaz de controlar arritmias fue luego designado como acciones antiarrítmicas clase III en una publicación clásica de Singh y Vaughan Williams.

Como la amiodarona, el sotalol no es un compuesto puro clase III, el d,l enantiómero (al que se aplica el nombre genérico de sotalol) tiene acciones clase III y beta bloqueantes. Los estudios sugieren que la combinación de propiedades clase II y III es importante para la utilidad clínica del sotalol.

El sotalol antagoniza el efecto de los agonistas simpáticos como los antagonistas competitivos de los receptores beta adrenérgicos. Virtualmente toda la actividad beta bloqueante reside en el l-isómero, que es 50 veces más potente como beta bloqueante que el d-isómero.

Ambos isómeros ejercen similares acciones prolongando la DPA, pero el d-isómero se comporta como un compuesto clase III puro.

Las acciones beta bloqueantes del sotalol racémico se manifiestan con concentraciones más bajas que las propiedades clase III. Así, dosis más pequeñas (80 mg/día o menos) producen bloqueo beta parcial con poca acción clase III, y las propiedades clase III se hacen prominentes en dosis mayores de 160 mg/día. Los efectos electrofisiológicos del sotalol en los humanos son los esperables de una combinación de acciones clase II y III, con enlentecimiento de la frecuencia cardíaca; prolongación de los intervalos AH y PR, aparición de bloqueo tipo Wenckebach y aumenta los períodos refractarios auriculares, ventriculares y del nodo AV; sin cambiar la duración del intervalo QRS.

Las combinación de propiedades de clase II y III del sotalol lo hacen útil para tratar un amplio rango de arritmias clínicas. Es efectivo para terminar y prevenir la taquicardia supraventricular paroxística, prevenir la recurrencia de la fibrilación auricular y para tratar arritmias ventriculares. El sotalol es relativamente inefectivo para terminar la Fibrilación auricular.

El sotalol es más efectivo que otras drogas antiarrítmicas (incluyendo las de la clase I y la amiodarona) en prevenir la inducción de taquiarritmia ventricular. En el Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM), el sotalol fue superior a seis drogas clase I en prevenir la TV recurrente, independientemente que se seleccionara la terapia por el estudio electrofisiológico o el monitoreo Holter.

El Survival with Oral d-Sotalol (SWORD) mostró que el d-sotalol tiene mayor mortalidad en pacientes post IM con disfunción ventricular izquierda.

Tales efectos no se observaron con el sotalol racémico, apoyando la idea que una acción pura clase III puede no ser tan favorable como la acción clase III combinada con antagonismo adrenérgico (sotalol y amiodarona).

El Sotalol se absorbe muy bien después de la administración oral y se elimina principalmente sin cambios por orina. La dosis de sotalol debe reducirse en pacientes con disfunción renal, pero no es necesario cambiarla en la enfermedad hepática. La vida media en plasma promedio es de 15 horas, de modo que la dosis oral no necesita darse más de dos veces por día y muchos pacientes están bien controlados con una sola dosis a la mañana. La dosis oral diaria varía de 80 a 640 mg/día, las dosis más grandes tienen mayor riesgo de TdP (235,236).

Las dosis intravenosas varían de 0.2 a 1.5 mg/kg, (182) dosis más grandes son necesarias para alcanzar efectos de clase III y mantenerlos por varias horas.

El sotalol es un antagonista competitivo de los receptores beta adrenérgicos no selectivo, sin actividad simpaticomimética intrínseca. Tiene los riesgos de causar cualquiera de los efectos adversos de los beta bloqueantes, con el broncoespasmo agudo como el más preocupante. Potenciales efectos adversos cardiovasculares de los beta bloqueantes incluyen la disfunción del nódulo sinusal, bloqueo AV y compromiso de la función ventricular izquierda. El potencial efecto adverso cardiovascular más peligroso del sotalol es la TdP. Esta complicación está relacionada con la dosis, con una incidencia de aproximadamente el 1% en pacientes que toman entre 160 y 240 mg/día comparada con el 5% a 7% con dosis de 480 a 640 mg/día, (51) y es muy frecuente en pacientes que toman sobredosis de sotalol (>2.4 g). La terapia concomitante con diuréticos tiazídicos y la hipokalemia aumentan el riesgo de TdP con sotalol,(185) también lo hace la insuficiencia renal (237).

El sotalol presenta una combinación de propiedades clase II y III que resultan en un espectro de acciones antiarrítmicas mayor que el de las drogas de una clase, pero con los potenciales efectos adversos de ambas clases. Para las arritmias que responden bien al ser tratadas con drogas clase II puras, hay pocas razones para elegir el sotalol. El Sotalol es particularmente útil para el tratamiento prolongado de la FA, porque previene la recurrencia y enlentece la respuesta ventricular si recurre la FA.

El sotalol es una droga útil para el tratamiento de la TV por reentrada; sin embargo, la superioridad del Cardiodesfibrilador implantable y de la amiodarona es tal que son preferidos para los pacientes con taquiarritmias ventriculares malignas.

### **Ibutilida**

Su efecto más importante sobre la electrofisiología cardíaca es el de prolongar la repolarización por inhibir la corriente de salida de K<sup>+</sup>, en la fase 3 del potencial de acción.

## **Antiarrítmicos Clase IV**

## Verapamilo y diltiazem

De efecto exclusivo para las vías cálcicas, su bloqueo retarda la conducción en el nodo AV y aumenta el periodo refractario en el tejido nodal, el verapamilo y el diltiazem son similares en sus características electrofisiológicas. Debido a su selectividad vascular, los bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos no poseen efecto electrofisiológico significativo como antiarrítmicos.

Los efectos electrofisiológicos de los bloqueantes del canal de calcio usados para controlar las arritmias cardíacas se parece al de los beta-bloqueantes, especialmente por sus acciones sobre el nodo AV. Estas acciones son responsables de la mayoría de los efectos de esta clase de drogas en el control de las taquiarritmias supraventriculares.

Estas drogas son poderosos antiisquémicos y algunos de sus efectos antiarrítmicos pueden deberse a la corrección del desbalance entre aporte y demanda de oxígeno en pacientes con enfermedad coronaria. Sin embargo, a pesar de sus acciones antiisquémicas, su impacto sobre la mortalidad después del infarto agudo de miocardio es incierta y en algunos pacientes puede ser perjudicial.

Luego de una dosis oral de verapamil, los efectos sobre la conducción en el nodo AV se observan en 30 minutos y persisten por 4 a 6 horas. Después de la administración intravenosa, el retardo en la conducción del nodo AV ocurre en 1 a 2 minutos. Las concentraciones plasmáticas efectivas para terminar las taquicardias supraventriculares son de 125 ng/ml, luego de dosis de 0.075 mg/Kg a 0150 mg/Kg. Después de la administración oral la absorción es casi completa, pero luego de un importante metabolismo de primer paso en el hígado, con una biodisponibilidad de 20 a 35%. Se une a las proteínas plasmáticas en un 90%. La vida media de eliminación del verapamil es de 3 a 7 horas, con un 70% de la droga excretada por el riñón. El norverapamil es el metabolito principal que puede contribuir a las acciones electrofisiológicas del verapamil.

Las acciones antiarrítmicas de los bloqueantes del canal de calcio se explican por sus efectos electrofisiológicos completos. La acción más significativa de los antagonistas cálcicos y de la adenosina es modular la función del nodo AV. No tienen efectos medibles sobre la conducción o refractariedad intraauricular, intraventricular o en His-Purkinje. Sus efectos sobre el músculo ventricular son mínimos y no son potentes agentes antiarrítmicos en la mayoría de las taquiarritmias ventriculares.

A pesar del potente efecto antiisquémico de los bloqueantes del canal de calcio en el miocardio, su perfil electrofisiológico no sugiere que reduzcan la mortalidad en pacientes en riesgo de muerte súbita después del infarto de miocardio.

### Perfil electrofisiológico

Sobre el nodo SA, deprime básicamente el automatismo, y sobre el nodo AV, prolonga significativamente el PRE, y enlentece la velocidad de conducción, para el pasaje de estímulos.

Como efecto autonómico, debe destacarse su efecto selectivo bloqueante alfa adrenérgico.

### Indicaciones

**Arritmias supraventriculares.** Pueden terminar o prevenir las arritmias por reentrada en las que el circuito implica el nodo AV. Su efecto se centraliza, en neutralizar el pasaje de estímulos a través del nodo AV. **TPSV asociadas a WPW, no tiene acción** sobre el haz aberrante, solamente controla los estímulos que pasan por el nodo AV.

#### Efectos Adversos

La bradicardia extrema o el bloqueo del nodo AV, en diferentes grados, son los efectos mas severos del verapamilo. En pacientes con importante deterioro de la función ventricular, puede empeorarla, especialmente utilizando la vía intravenosa.

## **Antiarrítmicos Clase IVbis u “otros antiarrítmicos)**

### **Adenosina**

Su perfil electrofisiológico, se centra en sus efectos celulares, principalmente en la apertura de canales de K<sup>+</sup> sensible a adenosina, que hiperpolarizan la actividad del nodo SA y AV, al inhibir la apertura de los canales de calcio. Actualmente es la primera elección para terminar las taquicardias supraventriculares paroxísticas de QRS angosto (TPSV)

#### Cinética

Se indica únicamente por vía IV, con una dosis inicial promedio de 6 mg en bolo. El bolo de infusión puede repetirse con 12 mg una vez, si a los 2 minutos no se observa respuesta terapéutica. El efecto se observa tan rápido como la droga se impregna en el nodo AV (15-30 seg).

#### Indicaciones

Las principales arritmias que revierten con adenosina son las **SV**, especialmente las **TPSV** de complejo estrecho.

En taquicardias SV de complejo ancho de etiología no clara, la adenosina se utiliza como diagnóstico diferencial de éstas con las TV. *En las SV el efecto es la terminación de la arritmia, mientras que en la TV, sin agravar los efectos hemodinámicos, la taquicardia persiste.*

*La adenosina EV se puede utilizar para revelar la presencia de un haz anomalo latente de peexitacion en enfermos en los que se sospecha un sindrome de WPW*

#### Efectos adversos

Se describen cefaleas, precordalgia, broncoconstricción, enrojecimineto facial, y riesgo de bloqueo AV.

## **Drogas antiarrítmicas en estudio**

- **Cibenzolina**



Es un bloqueante mixto, con actividad Clase **Ia y Ic**. También puede inhibir la corriente de salida de potasio, y así presentar efecto Clase **III**, además de mostrar alguna acción adicional sobre los canales de calcio.

Esta combinación de efectos antiarrítmicos la hace útil para el tratamiento de las arritmias por reentrada. En pacientes con cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, la cibenzolina reduce marcadamente la contractilidad, sin efectos anticolinérgicos importantes. Como efecto colateral, puede inducir hipoglucemias por estimular la salida de insulina de las células beta del páncreas.

- **Azimilida**

Es un nuevo agente antiarrítmico Clase **III**, con capacidad para antagonizar los efectos de la activación rápida y lenta de la corriente de potasio en la fase 3 del PA, donde sotalol, amiodarona y dofetilida, bloquean solamente la activación rápida.

La ventaja de antagonizar la corriente lenta de repolarización de potasio está en relación con arritmias como la taquicardia sinusal y las originadas por estimulación simpática, donde sotalol y amiodarona parecen ser menos efectivas.

El **Estudio ALIVE** evidencia menor tasa de muerte súbita en pacientes post-IAM de alto riesgo tratados con azimilida.

- **Trecetilida**

De similar efecto que la ibutilida, tiene la ventaja de poder administrarse por vía oral y endovenosa, y es de utilidad para terminar la fibrilación y el flutter auricular.

- **Dronedarona**

Droga simil amiodarona, con la ventaja química de carecer de yodo en su molécula.

Con la misma prestación terapéutica que la amiodarona, no se ha observado al momento, los efectos adversos extracardiacos descriptos para la amiodarona.

## **La Digoxina como antiarrítmico**

La digoxina ha sido empleada como agente antiarrítmico en forma muy amplia, para el control sobre el pasaje de estímulos de la fibrilación auricular. Esto se extiende, a los pacientes que presentan fibrilación auricular crónica, especialmente ancianos, donde se observa un adecuado control de la frecuencia ventricular. El efecto inotrópico positivo de la digoxina puede ser de gran valor, cuando asociada a la arritmia, hay presencia de disfunción ventricular izquierda.

### **Perfil electrofisiológico**

Actúa principalmente a través del sistema nervioso autónomo, en particular acentuando el tono vagal central y periférico. Los efectos electrofisiológicos en el sistema de hispurkinje y el músculo ventricular son mínimos excepto en concentraciones tóxicas. A dosis bajas, la digoxina, posee efecto antiadrenérgico, pero puede aumentar el tono adrenérgico en altas concentraciones, importante en el desarrollo de arritmias. El ritmo sinusal y la duración de la onda P cambian mínimamente con la digoxina, pero en pacientes con enfermedad del nodo se puede ver disminución de la frecuencia cardíaca,

hasta paro sinusal. De la misma manera, el PR no es alterado excepto en casos de bloqueo AV subyacente. Los cambios característicos del ST y la onda T no significan intoxicación.

### Cinética

Por vía IV los efectos comienzan en minutos con un pico de acción después de 1,5 a 3 hs. Después de la dosis oral el pico se produce entre las 4 y 6 hs. La droga en comprimidos se absorbe del 60 al 70 %. Presenta una vida media de 36 a 48 hs. Se elimina por vía renal sin cambios.

### Dosis

Las dosis de carga en agudo puede ser de 0,5 a 1,0 mg IV o VO. La dosis de mantenimiento depende en gran medida de la edad y la función renal del paciente. Habitualmente varia de 0,125 a 0,5 mg por día.

### Indicaciones

Puede usarse IV para disminuir la frecuencia ventricular en la fibrilación y el flutter auricular. Mas comúnmente se utiliza en forma oral en pacientes con FA crónica, para disminuir la frecuencia ventricular. En reposo se puede lograr frecuencias de 60 a 100 latidos por minuto, pero durante el ejercicio o en situaciones hiperadrenergicas, baja el tono vagal y la frecuencia cardiaca se eleva rápidamente.

### Efectos adversos

Gran variedad de signos y síntomas: nauseas, vomitos, diarrea, cefalea, alteración de la visión de los colores y malestar general. Arritmias inducidas por digital, tanto bradi como taquiarritmias, supraventriculares y ventriculares, incluidas las TV y FV (las cuales son indicación de cardioversion eléctrica).