

# Antiarrítmicos

Web del universitario

Por arritmia se entiende un trastorno ya sea en la generación o producción del impulso cardíaco y/o un trastorno de la conducción del impulso.

Hay diversas clasificaciones:

1. Según el mecanismo de producción pueden ser por alteración del automatismo, ya sea normal o ectópico, alteraciones de la conducción del estímulo o trastornos mixtos.
2. Según si las arritmias son rápidas o lentas, taquí o bradiarritmias.
3. Según su origen respecto al ventrículo están las supraventriculares y las ventriculares.

## **Consideraciones generales sobre las propiedades electrofisiológicas.**

Las células cardíacas poseen un potencial de reposo dado fundamentalmente por la bomba Na/K, que saca Na de modo que este en mayor concentración afuera y entra K para que este en mayor concentración dentro. Por otro lado está el potencial umbral, que es aquel potencial que debe alcanzar un estímulo para producir posteriormente un potencial de acción. De acuerdo a estas características las células cardíacas se dividen en células rápidas o de conducción, ubicadas a nivel auricular y ventricular y las células lentas o automáticas, ubicadas en el nódulo sinusal y en el auriculoventricular. Con esto se distinguen dos tipos de potenciales de acción, según sean células rápidas o lentas.

Las células rápidas tienen un potencial de reposo estable de alrededor de -90 milivoltios (mV), el potencial umbral es de -70 mV, el potencial de acción en estas células tiene fases definidas, una fase 0 o rápida dependiente principalmente de las corrientes rápidas de Na, por medio de las cuales entra Na a la célula y el potencial que estaba en -90 sube al umbral -70 mV e incluso supera el valor 0 llegando a 20 o 40 mV. Desde -40 mV se agrega una corriente de Ca que entra a la célula. Después viene una fase 1 o de repolarización rápida que depende fundamentalmente de la inactivación de las corrientes de Na, de la salida de K y también en parte de la entrada de Cl, con lo que se vuelve a 0. Posteriormente está la meseta o fase 2 en que predomina la acción de la Na/K ATPasa que saca 3 Na y entra 2 K, la diferencia de potencial se equilibra con la entrada de Ca. Luego viene la fase 3 o de repolarización rápida dependiente fundamentalmente de la salida de K. Esto es el potencial de acción en las fibras rápidas o de conducción cardíaca. A mayor potencial de reposo (más negativo) más rápido es el ascenso de la fase 0 con lo que la velocidad de conducción es mayor.

Las fibras lentas o automáticas tienen un potencial de reposo inestable de alrededor de -70 mV, un potencial umbral alrededor de -40 mV, esta célula se va depolarizando sola hasta alcanzar el potencial umbral, esto le da el automatismo. Las células que van a comandar el automatismo cardíaco serán aquellas que tengan una pendiente más aguda. Posteriormente tenemos el potencial de acción en que la depolarización es más lenta, alcanza valores inferiores a los de las fibras rápidas, depende fundamentalmente de corrientes de entrada de Ca, el resto de las fases se han fusionado y dependen en general de los mismos iones.

## **Conceptos básicos que se deben manejar**

**Excitabilidad**: capacidad de la célula cardíaca de responder a un estímulo externo.

**Automatismo**: capacidad de la célula de generar su propio impulso y de mantener un ritmo, lo que generalmente está a cargo del nódulo sinusal que, como dijimos, tiene la pendiente de la fase 4 más aguda. Se puede generar automatismo ectópico cuando en una célula el potencial de reposo se hace con una pendiente mayor.

**Conducción**: capacidad de conducir los impulsos cardíacos.

**Refractariedad**: imposibilidad de que pasen estímulos y se produzca una respuesta propagada.

**Período Refractario Efectivo (PRE)**: es el mínimo tiempo entre dos estímulos que debe transcurrir para que cada uno produzca una respuesta propagada.

Las arritmias son diferentes y su tratamiento depende del tipo de arritmia, mecanismo de producción, ubicación, frecuencia, compromiso funcional o hemodinámico que produzca y la presencia de una enfermedad cardíaca de base.

El tratamiento puede ser farmacológico o no farmacológico que en la actualidad es en su mayoría de carácter eléctrico (cardioversión, estímulo por marcapaso y radio frecuencia), la cirugía se ha ido dejando de lado.

## **Fármacos antiarrítmicos**

En general tienen un estrecho margen terapéutico, son de difícil manejo y ,por lo tanto, hay que evaluar bien los casos en que sean necesarios.

No se ha logrado una buena clasificación de los antiarrítmicos, se cuenta con una hecha en la década de los '60 por Vaughan Williams, es heterogénea pero no se ha logrado una mejor. En sus inicios esta clasificación constaba de tres grupos, posteriormente fue modificada por este mismo autor y Harrison agregándosele un cuarto grupo y luego se subdividió el primer grupo.

## **Clasificación de Vaughan Williams**

Grupo I : Bloqueadores de los canales de Na. Se subdivide en 3 grupos Ia, Ib, Ic.

Grupo II : Beta bloqueadores.

Grupo III : Aumentan la duración del potencial de acción y del PRE.

Grupo IV : Bloqueadores de los canales de Ca.

Otros : adenosina y digoxina.

**Grupo Ia** : producen una disminución moderada de la velocidad de conducción.

- aumento en la duración del potencial de acción (DPA).
- aumento en la duración del PRE.

- aumenta la relación PRE/DPA ya que aumenta más el PRE que la DPA.
- prolongan la repolarización.
- en el ECG aumentan el QT y ensanchan el QRS dependiendo de la dosis o concentración sanguínea; por lo tanto están contraindicados en los pacientes que tienen síndrome de QT prolongado ya que pueden desarrollar taquicardias supraventriculares polimorfos o torsión de la punta, que son arritmias ventriculares graves de muy difícil tratamiento.
- A este grupo pertenecen la Quinidina, Procainamida y la Disopiramida.

**Quinidina** : inicialmente se usó como antimalárico, derivado de la quinina. En el corazón produce efectos directos e indirectos. Dentro de los efectos directos están la disminución del automatismo cardíaco disminuyendo la velocidad de conducción, tanto a nivel supra como ventricular, disminuye entonces la frecuencia cardíaca. Además tiene efectos indirectos anticolinérgicos, por esto al tomarlo inicialmente puede verse un aumento en la velocidad de conducción y en la frecuencia cardíaca. Por ende debe administrarse con cuidado en pacientes con Flutter o fibrilación auricular, en ellos inicialmente se debe administrar además otro medicamento que sea capaz de bloquear inicialmente la conducción auriculoventricular, generalmente se administra en conjunto con digitales. Además tiene un efecto antiadrenérgico alfa, que se manifiesta de forma importante cuando se administra por la vía parenteral, produciendo hipotensión, por esto la quinidina no se administra por vía endovenosa sino sólo por vía oral. A concentraciones muy altas podría tener un efecto ionótrofo negativo.

Farmacocinética : Buena absorción vía oral, 80 % de unión a proteínas plasmáticas, vida media 6 horas (3 a 4 dosis diarias, lo que es una limitante), otra limitante es que no es útil para el tratamiento agudo, ya que, no se puede dar vía endovenosa.

Interacciones : puede aumentar el nivel plasmático de digoxina y de anticoagulantes orales, ya que disminuye la eliminación renal de ambos, por ende no deben asociarse o sino se debe estar atento a los niveles plasmáticos, sobre todo de digoxina. Su metabolismo hepático puede ser aumentado por algunos inductores enzimáticos como son la fenitoína y el fenobarbital.

Usos : Arritmias supraventriculares y ventriculares por lo que sería un antiarrítmico de amplio espectro, tanto para la fibrilación y flutter auricular, taquiarritmias por haz paraespecífico (en las que se debe asociar en el momento inicial otro antiarrítmico, pero sólo inicialmente ya que luego predomina su efecto directo).

RAM : Cardíacas : son menos frecuentes que las extracardíacas y se deben fundamentalmente a que aumenta el QT y ensancha el QRS, con lo que se puede producir un síncope por quinidina, por lo que se debe estar atento al ECG, en el cual son signos de toxicidad una prolongación del QT significativa y un aumento de la duración del QRS en más de un 25 % , en estos casos se debe suspender la quinidina ya que existe un alto riesgo de producir arritmias graves supraventriculares polimorfos o torsión de la punta.

Extracardíaco produce con frecuencia trastornos gastrointestinales (epigastrálgia, náuseas y vómitos) no es muy bien tolerada. A nivel del SNC produce cinchonismo, cuadro caracterizado

por tinitus, trastornos visuales como fotopsia, confusión, delirio y hasta sicosis, esta es una reacción adversa poco frecuente.

Antes de la aparición de la amiodarona era uno de los fármacos más usados en el tratamiento crónico de los pacientes con fibrilación auricular para evitar su reaparición.

**Procainamida** : muy similar a quinidina pero tiene efecto anticolinérgico escaso, lo que sería una ventaja, otra ventaja es que se puede administrar por vía parenteral, por lo que se puede usar en el tratamiento agudo de las arritmias supra y ventriculares.

Farmacocinética : sufre metabolismo hepático, con formación de metabolito activo llamado N-acetil procainamida. La vida media de la procainamida es de 4 horas pero su metabolito tiene una vida media mayor.

RAM : Trastornos gastrointestinales y alteraciones a nivel de SNC, sin embargo son más frecuentes las reacciones de hipersensibilidad que se presentan en un 20 a 30 % de los pacientes en tratamiento crónico, en los que puede aparecer un síndrome tipo Lupus con artralgias, fiebre, pericarditis, derrame pericárdico, el cual desaparece al suspender el tratamiento, este síndrome es más frecuente en los acetiladores lentos ya que el metabolito activo se produce por acetilación. Un 70 a 80 % de los pacientes que se encuentran en tratamiento crónico con procainamida tienen títulos de anticuerpos antinucleares.

La disopiramida no se usa en Chile.

**Grupo Ib** : Producen una disminución de la duración del potencial de acción.

- disminuyen el PRE.
- aumenta la relación PRE/DPA.
- Disminuyen la repolarización.
- Disminuye el QT

Pertencen a este grupo anestésicos locales como la lidocaína, fenitoína (anticonvulsivante), mexiletina y tocainida.

**Lidocaína** : es un anestésico local con propiedades antiarrítmicas muy significativas, disminuye el automatismo, especialmente el ectópico ventricular y en fibras que tienen deprimida la conducción por alteraciones isquémicas mejora la conducción, por ende es útil en las arritmias post IAM, en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, etc.. Disminuye la excitabilidad.

Farmacocinética : se debe administrar vía parenteral ya que vía oral no alcanza concentración adecuada sistémica, por efecto de primer paso hepático exagerado, su metabolismo es hepático y depende del flujo sanguíneo hepático, entonces en los pacientes que tienen insuficiencia cardíaca importante o están en shock y que a veces tienen arritmias, al darles lidocaína se les debe medir los niveles plasmáticos ya que su metabolización en estos casos va a estar disminuída. Tiene una vida media de 15 a 20 minutos.

**Indicaciones** : arritmias ventriculares en pacientes con trastornos isquémicos, postIAM, sometidos a cirugía cardíaca y secundario a intoxicación digitálica.

**RAM** : son escasas a dosis terapéuticas. A nivel de SNC a dosis alta produce somnolencia, excitabilidad, convulsiones. A nivel cardíaco puede producir bloqueo y taquicardia, este efecto proarritmico es raro y ocurre a concentraciones elevadas.

**Fenitoína**: es un anticonvulsivante que, además de las propiedades del grupo Ib, estabiliza las corrientes de K, que se encuentran fundamentalmente alteradas en pacientes con arritmias por intoxicación digitálica. Por ende tiene una indicación muy precisa en pacientes con intoxicación digitálica, en los cuales mejora la conducción y disminuye la excitabilidad del foco ectópico.

**Farmacocinética** : la administración vía oral tiene una absorción variable, en intoxicación digitálica se administra vía parenteral, se metaboliza en el hígado, es un inductor enzimático (altera concentraciones de otros fármacos), tiene un 80 % de unión a proteínas plasmáticas y una vida media variable que puede llegar a 24 horas.

**Interacciones** : por su efecto inductor enzimático disminuye la concentración plasmática de digoxina y anticoagulantes orales. Puede ser desplazada en su metabolización hepática o en la unión a proteínas plasmáticas por antimicrobianos como las sulfas, isoniazida, cloranfenicol, también las fenotiazidas.

**Usos** : limitados a arritmias supraventriculares y ventriculares por intoxicación digitálica.

**RAM** : vía parenteral puede producir alteraciones a nivel de SNC dando somnolencia, nistagmus, etc..

Se buscaron otros fármacos que sean efectivos en las arritmias ventriculares y que se administraran por vía oral, entonces aparecieron la Mexiletina y la Tocainida, pero tienen muchas RAM y baja tolerancia, por lo que no se usan.

**Grupo Ic** : aparte de su efecto a nivel de canal de Ca producen una marcada disminución en la velocidad de conducción.

- prolongan el QRS
- prolongan el PR

A este grupo pertenece la Flecainida y la Propafenona.

**Flecainida** : produce una marcada prolongación de la velocidad de conducción, en pacientes susceptibles produce una disminución de la contractilidad miocárdica, no produce insuficiencia cardíaca sino que la agrava.

**Farmacocinética** : tiene una buena absorción, prácticamente no se inactiva en el hígado teniendo una vida media prolongada de 11 a 22 horas.

**Usos** : se han hecho estudios en arritmias ventriculares graves en pacientes deteriorados y se vieron malos resultados (aumento de la mortalidad respecto al placebo) por lo que su uso en estos

casos está en discusión, los usos serían en arritmias supraventriculares y ventriculares pero no en pacientes demasiado deteriorados.

RAM : efectos proarrítmicos con agravación de la arritmia en un 5 a 20 % de los pacientes que incluso pueden llegar a ser letales (taquicardias ventriculares sostenidas que no responden a tratamiento), otro problema es el efecto ionótroto negativo especialmente en los pacientes con compromiso de la función cardíaca. Efectos no cardíacos produce a nivel de SNC, dando confusión, mareo, excitabilidad, es un fármaco mal tolerado.

**Propafenona** : es un fármaco bastante promisorio ya que, además de sus propiedades propias del grupo Ic, causa bloqueo Beta-adrenérgico, propio del grupo II y además bloquea canales de Ca, propio del grupo IV, como si todo esto fuere poco estabiliza membranas.

Farmacocinética : administración vía oral, tiene efecto de primer paso hepático importante y alta unión a proteínas plasmáticas, por lo tanto puede ser desplazada. Tiene una vida media de 6 horas, por ende se debe administrar alrededor de 3 veces al día (no es muy cómodo), pero es muy útil en la prevención y tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares (amplio espectro).

Interacciones : Aumenta los niveles plasmáticos de digoxina.

RAM : se producen en el 15 % de los pacientes, a nivel cardíaco puede tener efectos proarrítmico, más frecuentes en pacientes con disminución de la función ventricular izquierda (este efecto no es tan grave como con la flecainida), además tiene efecto ionótroto negativo a altas concentraciones, a nivel extracardíaco tiene manifestaciones gastrointestinales y en SNC.

## **Grupo II. Bloqueadores Beta-adrenérgicos.**

Se han probado el Propranolol, Metoprolol, Timolol, Acebutolol y Esmolol.

Los tres primeros son útiles en prevenir arritmias por hiperactividad simpática post IAM, que son las que causan muerte súbita post IAM.

La presencia de actividad simpaticomimética intrínseca no quita que puedan actuar como antiarrítmicos.

**Esmolol** : se administra sólo por vía parenteral y tiene una vida media corta (10 minutos), la ventaja de esto es que sirve para el tratamiento agudo de las arritmias supraventriculares y como su efecto dura poco no se ven efectos proarrítmicos.

Usos : arritmias en las que está involucrado el sistema simpático (post IAM y secundarias a hipertiroidismo) o en las supraventriculares.

RAM : por su vida media corta en general carece de efectos adversos pero se podría ver una disminución de la frecuencia cardíaca, en paciente con disminución de la función ventricular se podría ver bloqueo.

## **Grupo III.**

Aumentan la duración del potencial de acción y del PRE.

Como efecto antiarritmico prolongan más el PRE que la DPA.

A este grupo pertenecen la Amiodarona, el Bretilio y el Sotalol.

**Amiodarona** : Fármaco antiarritmico por excelencia, de los más usados en Chile, no ocurre lo mismo en los países anglosajones, ya que inicialmente usaron dosis muy altas y vieron muchos efectos adversos por lo que le tienen más respeto.

Es un derivado del sulfurano Iodado, o sea, tiene I en su molécula.

Disminuye la frecuencia cardíaca, disminuye la velocidad de conducción, aumenta el PRE y de la DPA de todas las células cardíacas, incluyendo los haces paraespecíficos, prolonga el QT y el QRS al ECG, bloquea discretamente canales de Na (efecto del grupo I), tiene bloqueo alfa y beta adrenérgico (efecto del grupo II) y bloquea canales de Ca (efecto del grupo IV).

Primero se usó como vasodilatador coronario. Al administrarse vía endovenosa se produce una disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca de manera directa, también disminuye la contractilidad miocárdica. Vía oral no disminuye de modo significativo la presión arterial.

Farmacocinética : Absorción lenta e irregular desde el tubo digestivo, se metaboliza en el hígado en forma significativa, es muy liposoluble por lo que se distribuye ampliamente en el organismo, alcanzando concentraciones más altas en los tejidos que en la sangre, esto hace que sea uno de los fármacos con una de las vidas medias más larga conocida, que va desde 27 a 107 DIAS, con un promedio de 52 DIAS.

Por la vía parenteral se obtiene el efecto en un par de horas, por vía oral demora entre 1 a 3 semanas, salvo que se administren dosis de carga para alcanzar el estado de equilibrio antes.

Interacciones : aumenta los niveles plasmáticos de digoxina, anticoagulantes orales, fenitoína, procainamida, quinidina.

Usos : antiarritmico de amplio espectro (supra y ventricular), para revertir una arritmia y como tratamiento de mantención, es útil en la taquicardia paroxística supraventricular asociada al Wolff-Parkinson-White , o sea, a la presencia de haces paraespecíficos.

RAM : Vía parenteral produce bradicardia, bloqueos A-V, hipotensión significativa.

Vía oral tiene efectos a nivel cardíaco proarritmicos como bradicardia sintomática, puede agravar la taquiarritmia, en el paciente con QT prolongado puede ocasionar torsión de la punta, también puede ocurrir esto en pacientes que además estén tomando otro medicamento que alargue el QT(interacción), puede agravar una insuficiencia cardíaca por efecto inótrope negativo a altas dosis. Estas reacciones son poco frecuentes, se producen en un 2 % de los pacientes.

Efectos extracardíacos : son más frecuentes, dando depósitos corneales de I en el 100 % de los pacientes, signo de impregnación, no produce alteración visual.

- toxicidad pulmonar que puede llevar a fibrosis pulmonar, esta es la reacción más grave y se asocia a altas dosis .

- alteraciones de la función tiroidea dando tanto hipo como hiper tiroidismo, se ha visto que disminuye la conversión periférica de T4 en T3. El hipertiroidismo se puede presentar como arritmia con lo que se puede confundir con falla en el tratamiento siendo en realidad una RAM.

- fotosensibilidad.

- hiperpigmentación grisácea de la piel.

- SNC

- GI.

- alteración de enzimas hepáticas, lo que no requiere suspensión del medicamento a no ser que aumente 1.5 a 2 veces el valor normal, es raro que se llegue a daño hepático.

**Bretilio** : Simpaticoplejico, impide la recaptación de noradrenalina (NA). Al principio puede dar taquicardia e hipertensión arterial por liberación de NA. Tiene una indicación muy específica en la fibrilación ventricular que no ha cedido a otras maniobras, como última alternativa, por vía parenteral. Aumenta el umbral de la célula cardíaca a la fibrilación ventricular.

**Sotalol** : Bloqueador beta-adrenérgico inespecífico, tiene buena disponibilidad vía oral, vida media de 15 horas, se está usando bastante.

Usos : Arritmias supra y ventriculares especialmente cuando hay hiperactividad simpática.

RAM : Las del bloqueo beta adrenérgico.

#### **Grupo IV. Bloqueadores de los Canales de Ca.**

A este grupo pertenece el Verapamil y el Diltiazem.

Disminuyen la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular. Se usan principalmente en arritmias supraventriculares, nódulo sinusal y nódulo auriculoventricular ya que afectan las corrientes lentas de Ca, propias de los potenciales de acción de las fibras lentas. Tienen además un efecto inótropo negativo.

**Verapamil** :

Farmacocinética : efecto de primer paso importante, vida media de 5 horas.

Interacciones : aumenta los niveles plasmáticos de digoxina.

RAM : vía parenteral puede producir disminución de presión arterial y como efecto reflejo puede producirse aumento de la frecuencia cardíaca. Extracardíacas hay constipación y edema de extremidades inferiores.

#### **Grupo Otros**

**Digoxina** : disminuye la respuesta ventricular fundamentalmente a las arritmias supraventriculares rápidas especialmente el flutter y la fibrilación auricular.

**Adenosina** : nucleosido que actúa a nivel de receptores disminuyendo el automatismo y la frecuencia cardíaca a nivel de nódulo sinusal y nódulo auriculoventricular, su indicación es precisa en la taquicardia paroxística supraventricular. Su vida media es de 9 segundos, por su rápida metabolización celular.

RAM : Rash, dolor precordial, disconfor pero duran segundos, por lo que no importan.

### **Indicaciones de algunos antiarrítmicos.**

Grupo Ia : amplio espectro (supra y ventricular)

Grupo Ib : arritmias ventriculares

Grupo Ic : amplio espectro

Grupo II : supraventriculares o aumento del sistema simpático

Grupo III : amplio espectro

Grupo IV : supraventriculares

Adenosina y Digoxina : supraventriculares.

Taquicardia Sinusal : Propranolol

Taquicardia Reentrada Sinoauricular : propranolol - verapamil

Taquicardia Reentrada Nodal : Término : verapamil - diltiazem (i.v.)

Prevención : verapamil - propranolol - propafenona - flecainida - sotalol.

Fibrilación auricular o Flutter : Término : procainamida - amiodarona (i.v.)

Prevención : quinidina - procainamida - amiodarona - propafenona - sotalol - flecainida.

Taquicardia ventricular : Término : lidocaína - amiodarona - procainamida

Prevención : propafenona - sotalol - amiodarona - flecainida.