

Seguimiento del paciente en tratamiento con antiarrítmicos

Silva Melchor L. *

Ortigosa Aso J. *

CAMBIANDO PERSPECTIVAS

Desde finales de los años 80, las perspectivas del tratamiento antiarrítmico sufren un giro sustancial con los resultados del estudio CAST (1) y las informaciones cada vez más relevantes del riesgo de *Torsade de Pointes* con los fármacos que prolongan el intervalo QT (metaanálisis del tratamiento con quinidina) (2).

La visión del tratamiento antiarrítmico a largo plazo en el momento actual queda orientada a:

- Prevención y control de frecuencia de la fibrilación auricular (FA).

- Prevención de recurrencias, control de taquicardias ventriculares (TV) y fibrilación ventricular (FV), casi siempre en conjunción con un desfibrilador automático implantable (DAI).

- Manejo con fármacos antiarrítmicos de situaciones (fallo de ablación, situación de enfermedad terminal, ...) que en otro contexto serían manejadas por terapia no farmacológica.

A lo largo del artículo, a pesar de sus limitaciones, nos ceñiremos a la clasificación de antiarrítmicos de Vaughn y Williams (Tabla I) (3).

TABLA I (3)

CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

CLASE I	Bloqueantes del canal del Sodio	IA	Prolongan el potencial de acción	Quinidina Procainamida Disopiramida
		IB	Sin cambios en el potencial de acción	Lidocaina Mexiletina Fenitoina Tocainida
		IC	Prolongación leve del potencial de acción	Flecainida Propafenona Encainida
CLASE II	Bloqueantes β -adrenérgicos			
CLASE III	Prolongan la duración del potencial de acción *			Amiodarona Sotalol Bretilio
CLASE IV	Bloqueantes del canal del Calcio			

(*) = Prolongan la repolarización celular y el período refractario efectivo (PRE) de las células cardíacas.

El cambio de filosofía de la atención médica que ha abolido la regla de «fármacos primero», nace tanto de los estudios con antiarrítmicos y sus resultados tan desesperanzadores, como de la aparición de una tecnología cada vez más refinada de los sistemas de ablación y DAI.

De manera que las arritmias supraventriculares por reentrada intranodal o por vía accesoria se manejan con ablación por radiofrecuencia y en menor medida con fármacos. Del mismo modo las arritmias ventriculares emplean el DAI como primera terapia cada vez con más frecuencia.

(*) Médico adjunto del Sº Cardiología. Hospital «Puerta del Hierro». Madrid.

Todas las consideraciones previas no se aplican a las terapias para controlar de forma aguda una

arritmia supra o ventricular en cuyo caso los fármacos y la cardioversión eléctrica continúan como primer escalón de tratamiento (4).

FARMACOS (4-6)

Tanto los β -bloqueantes como los Antagonistas del Calcio y la digoxina son fármacos empleados en otras situaciones clínicas además de como antiarrítmicos, conociendo con más amplitud el médico no cardiólogo los datos de seguimiento que debe realizar, por lo que no serán evaluados en este trabajo.

El seguimiento de cada fármaco lo situaremos en un espectro que va desde su indicación en determinadas arritmias a los efectos adversos que se deben tener en cuenta y controlar (objetivo de esta monografía), así como características de los mismos.

Los *efectos adversos* los agruparemos en tres categorías:

a) *Efectos adversos no cardiovasculares.*

Como ejemplo serían la diarrea por quinidina, toxicidad pulmonar por amiodarona, etc., dichos efectos adversos en ocasiones están relacionados con la concentración plasmática del fármaco pero en determinadas ocasiones no.

b) *Proarritmia.*

Síndromes específicos de proarritmia se relacionan con mecanismos de acción del fármaco. Estos síndromes incluyen: Torsades de Pointes, flutter auricular con conducción auriculoventricular (AV) 1:1, exacerbación de arritmias ventriculares sostenidas y aumento de incidencia de muerte súbita (MS) durante tratamientos prolongados con antiarrítmicos.

c) *Otros efectos cardiovasculares adversos.*

Incluyen: bradiarritmias y exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva.

Los fármacos descritos a continuación van a ser el objeto de nuestro seguimiento. El fármaco descrito va acompañado de su espectro terapéutico más importante nombrando los fármacos los autores con una escala de utilidad terapéutica e importancia.

AMIODARONA

• *Indicaciones.*

- Prevención de FA y flutter auricular.

- Tratamiento de arritmias ventriculares sostenidas.
- Tratamiento de arritmias ventriculares no sostenidas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
- Tratamiento complementario al DAI.
- Tratamiento de arritmias supraventriculares por reentrada.
- Control de frecuencia en FA en asociación con digital en situaciones de disfunción sistólica ventricular izquierda.
- Arritmias ventriculares y prevención de FA en Miocardiopatía Hipertrofica Obstructiva (MCHO).

Es el fármaco preeminente dentro del grupo de antiarrítmicos y por lo tanto el que mejor hay que conocer, sobre todo sus efectos secundarios.

• *Características y Efectos adversos.*

- Fármaco clase III de la clasificación de antiarrítmicos.
- Las dosis que se manejan en la práctica clínica son de 200-400 mg/día (mantenimiento).
- El comienzo de acción de la amiodarona necesita de dosis de carga para alcanzar niveles terapéuticos, siendo las dosis de 1200 a 1600 mg/día divididos en 2 ó 3 dosis durante 7-14 días, 800 mg/día durante 2-3 semanas y posteriormente la dosis de mantenimiento.
- La semivida de eliminación del plasma es *tremendamente lenta* pudiendo mantenerse niveles clínicos del fármaco de 1-3 meses después de la suspensión. La ventaja de su lenta eliminación es que el olvido de una dosis generalmente no lleva a recurrencia de la arritmia.
- Es un *fármaco seguro* para utilizar en pacientes con disfunción ventricular izquierda.
- A pesar de prolongar el potencial de acción es un fármaco muy poco proarritmogénico, no necesitando vigilancia de los síntomas o signos de proarritmia.
- La monitorización de los niveles plasmáticos durante la terapia crónica *no es útil* para limitar la toxicidad o aumentar la eficacia terapéutica.
- Los *efectos secundarios* del fármaco son el principal obstáculo para su utilización (Tabla II).

TABLA II (4)
EFFECTOS ADVERSOS DE LA AMIODARONA

EFFECTOS ADVERSOS	CRITERIOS COMUNES	CRITERIOS ADICIONALES
• Hepáticos (1,2%)	Elevación del ASAT y ALAT 2-3 veces valor normal	Elevaciones persistentes de LDH y Fosfatasa alcalina
• Gástricos (4,2%)	Naúseas. Vómitos. Estreñimiento	—
• Pulmonares (1,9%) *	Síntomas respiratorios y nuevas alteraciones en Rx de tórax	> 30% de reducción en difusión pulmonar. (PFR)
• Tiroides (3,7%)	Hipertiroidismo o hipotiroidismo clínico	Cambios en la función tiroidea (TSH, T ₄ , T ₃) que requiere medicación
• Neurológicos (4,6%)	Temblor. Ataxia. Disestesias	Insomnio
• Piel (2,3%)	Fotosensibilidad; coloración azul/grisácea (piel)	—
• Ojos (1,5%)	Alteraciones visuales. Halos visuales	Visión nocturna borrosa. Depósitos corneales en la lámpara de hendidura.
• Bradicardia/Conducción (3,3%)	Bradicardia sintomática. Bloqueo A-V de 3 ^{er} grado	Bradicardia < 50 lpm asintomática. Bloqueo A-V de 1 ^{er} y 2 ^o grado
• Supresión del fármaco (23%) → Por efectos adversos no tolerados, decisión del paciente o no cumplimentación de prescripción farmacológica		

(*) Se relaciona con la dosis (más frecuente en dosis >400 mg/día) y duración del tratamiento. Puede en muy raras ocasiones aparecer como neumonitis o infiltrado después de 6 días de tratamiento.

De todos los efectos adversos reseñados el primero en importancia a vigilar es la afectación pulmonar, pues aunque infrecuente, su mortalidad cuando se desarrolla es del 10-20%. Se relaciona fundamentalmente con *la dosis y la duración del tratamiento*, así como la edad y la reducción en la capacidad pulmonar previa. Se diagnostica por cambios en la Rx de tórax (aparición de nódulos, infiltrados, neumonitis) y aparición de síntomas respiratorios, que en ocasiones puede simular empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Como pruebas diagnósticas adicionales se pueden solicitar Pruebas de Función Respiratoria (PFR) midiendo la capacidad de difusión pulmonar, que se reduce, así como la gammagrafía pulmonar con tecnecio (que muestra aumento de captación pulmonar).

No está clara la utilidad de realizar frecuentes controles radiológicos o de función pulmonar. La rutina de nuestro grupo es solicitar cada 6 meses de forma ambulatoria una Rx de tórax de control y PFR anualmente.

Cuando se demuestra afectación pulmonar se debe suprimir el fármaco, y en ocasiones dependiendo de la gravedad del cuadro, instaurar tratamiento esteroideo.

La *afectación tiroidea* es el otro problema a vigilar en el seguimiento del tratamiento con amiodarona.

Produce tanto hiper como hipotiroidismo pero, la aparición del segundo es muy infrecuente tras 18 meses de terapia.

La Tabla III propone pautas de actuación en el control y resolución de problemas de la afectación tiroide por amiodarona. El resto de los efectos secundarios conducen en menor medida a la supresión del fármaco; únicamente resaltar que en casos muy infrecuentes puede producir degeneración macular, motivo que obliga a la retirada de la medicación.

La *bradicardia* o trastornos de la conducción que puede producir el fármaco se pueden solucionar con la implantación de un marcapasos siempre que se considere indispensable o sin alternativa el uso de la amiodarona.

En cuanto a las interacciones con otros fármacos, las más importantes son con *fármacos que prolongan el intervalo QT* (14), como efecto aditivo proarrítmico (Tabla IV); la amiodarona «per se» tiene menos de 1% de proaritmia; por lo tanto se debe procurar una vigilancia especial con algunos fármacos de uso común que pueden contribuir a prolongar el QT.

Cuando se asocia a digoxina para control de frecuencia en FA recordar que se aumentan los niveles de digoxina y se debe de reducir la dosis de dicho fármaco. Así mismo interacciona con los anticoagulantes orales (aumenta el efecto anticoagulante). Una medida práctica es reducir 1/3 de la dosis de anticoagulante y repetir INR en 10 días.

TABLA III (4)

PAUTAS DE ACTUACION EN EL CONTROL/RESOLUCION DE PROBLEMAS TIROIDEOS POR AMIODARONA

Realizar Pruebas de Función Tiroidea (TSH, T ₄ , T ₃) al iniciar el tratamiento		
⇓		
Medir TSH, T ₄ , T ₃ tres meses * después de iniciar Amiodarona		
⇓		
<i>TSH elevada</i>	<i>TSH bajo o disminuido respecto al basal</i>	<i>TSH normal</i>
⇓	⇓	⇓
Medir T ₄ y T ₄ libre si se requiere (nivel bajo) HIA	Solicitar T ₄ y T ₃ , si elevadas, confirman HTIA	Monitorizar TSH cada seis meses
⇓	⇓	
Tratar con LEVOTIROXINA	Decisiones	
	⇓	
	Suspender Amiodarona. Antiarrítmico alternativo	Considerar tiroidectomía o tratamiento anti-tiroideo si la terapia con Amiodarona no puede suspenderse

(*) Antes de los tres meses hay alteraciones transitorias iniciales que posteriormente se normalizan.

HIA = Hipotiroidismo inducido por Amiodarona.

HTIA = Hipertiroidismo inducido por Amiodarona.

TABLA IV (14)

FARMACOS QUE PUEDEN PROLONGAR EL INTERVALO QT

Anitarrítmicos IA y III Antidepresivos tricíclicos Terfenadina, Astemizol (Antihistamínicos) Eritromicina, Trimetoprima + sulfametoxazol Probucol Ketoconazol y antimicóticos relacionados Fenotiazinas Pentamidina
--

– Las dosis iniciales son de 80 mg/2 veces al día, siendo las dosis máximas recomendadas 320 mg/día. A diferencia de los antiarrítmicos del grupo I la dosis está relacionada con la aparición de proarritmia; por dicho motivo se aconseja no sobrepasar dosis > de 160-240 mg/dos veces al día.

– El principal problema que plantea el fármaco es la proarritmia (Torsade de Pointes), con una incidencia del 4-5%. Dicho motivo aconseja usar este fármaco en el ambiente hospitalario.

SOTALOL (10) (forma racémica d,l)

• **Indicaciones.**

- Pacientes con taquiarritmias ventriculares.
- En mucha menor medida como prevención de la FA cuando los riesgos con fármacos del grupo I sean mayores (cardiopatía isquémica).

• **Características y Efectos adversos.**

- Fármaco clase III de la clasificación de antiarrítmicos, β-bloqueante no selectivo.

– En el ambiente de seguimiento extrahospitalario se debe vigilar que el intervalo QT sea < de 0,55 seg y esto se aprecia mejor con frecuencias cardiacas bajas.

– Dada su capacidad β-bloqueante (aunque su potencia es la mitad ó un tercio inferior a la del propranol) puede agravar los síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva; sin embargo aunque no está contraindicado en la disfunción ventricular izquierda, se debe de recordar que la disfunción ventricular izquierda aumenta el riesgo de proarritmia.

Su utilidad como antiarrítmico queda *reservada* a:

- Pacientes con arritmias ventriculares sin contraindicaciones a sus efectos de clase II y III.
- Pacientes con FA cuando existe intolerancia a fármacos del grupo I y Amiodarona y fuese necesidad imperante el control de frecuencia o prevención de FA (caso muy infrecuente).

Nosotros aconsejamos *no iniciar este tratamiento en el ambiente no hospitalario y no proceder a aumentar las dosis en dicho ámbito*. Vigilar de forma adecuada el intervalo QT en pacientes con dicho tratamiento y la aparición de sintomatología en pacientes con disfunción ventricular izquierda serán los principales objetivos extrahospitalarios.

FLECAINIDA (8,9) Y PROPAFENONA

• **Indicaciones.**

- No se deben utilizar cuando existe disfunción ventricular izquierda grave ni cardiopatía estructural.
- Utilizadas actualmente en prevención de FA y taquicardias supraventriculares (TSV) de reentrada.

• **Características y Efectos adversos.**

– Fármacos del grupo IC. Aunque la propafenona no fue testada en el estudio CAST, a efectos clínicos y contraindicaciones se asemeja a la flecaïnida.

– La propafenona es metabolizada en el hígado y su metabolito activo 5-hidroxiropafenona no tiene actividad β -bloqueante. En un 7% de pacientes esta vía enzimática está disminuida y se acumula propafenona libre con capacidad β -bloqueante que puede dar lugar a bradicardia e insuficiencia cardiaca. Fármacos como la quinidina, antidepresivos tricíclicos y fluoxetina inhiben esta transformación y aumentan los niveles de propafenona libre (4).

– La dosificación de la flecaïnida y la propafenona se guía por la eficacia, tolerancia y cambios en el electrocardiograma (ECG).

Generalmente se deben de evitar QRS > 180 ms y PR > 30 ms.

Las dosis de flecaïnida y propafenona son habitualmente de 100-400 mg/2 veces al día para la primera y 150-300 mg/3 veces al día para la segunda, teniendo en cuenta para dicho fármaco, la posibilidad de variabilidad en su metabolismo.

– *No se recomienda su uso en pacientes con cardiopatía estructural*. Se desaconseja especialmente en pacientes con disfunción ventricular izquierda y alteraciones regionales de la motilidad.

– Su uso principal es el tratamiento de arritmias supraventriculares sin cardiopatía estructural. (Pacientes con FA, flutter y taquicardias reentrantes supraventriculares).

– La proarritmia más acusada en pacientes con cardiopatía estructural suele presentarse como:

- Taquicardia ventricular incesante.
- Flutter auricular con conducción 1:1 y QRS ancho que asemeja taquicardia ventricular.
- En pacientes con disfunción sinusal o problemas de conducción aurículo-ventricular ambos fármacos pueden agravar el problema.

– La flecaïnida produce *pocos efectos secundarios* siendo los más frecuentes: visión borrosa, cefalea, náuseas, parestesia, temblor, fatiga y nerviosismo.

La propafenona se acompaña además de alteraciones gastrointestinales y alteraciones del gusto (sabor metálico).

– En la clínica diaria nos los encontraremos fundamentalmente presentes para la *prevención de la caída en fibrilación o flutter auricular en pacientes sin cardiopatía estructural* y como tratamiento de TPS de reentrada.

QUINIDINA, PROCAINAMIDA Y DISOPIRAMIDA (3,11-13)

• **Indicaciones.**

- La quinidina cada vez se utiliza menos en la prevención de FA. Se utiliza en ocasiones para tratamiento de arritmias ventriculares con disfunción sistólica + DAI cuando la amiodarona no es tolerada.
- La procainamida casi nunca se utiliza como terapia a largo plazo.
- La disopiramida se utiliza en la MCHO como tratamiento sintomático: rara vez se encuentra en la práctica clínica habitual.

• **Características y Efectos adversos.**

- Fármacos antiarrítmicos del grupo IA.

– El metaanálisis de Coplen y el estudio SPAF en el tratamiento de la fibrilación auricular, así como el metaanálisis de Funberg en el tratamiento de la ectopia ventricular postinfarto objetivaron el aumento de mortalidad con los fármacos IA a pesar del control de la arritmia. Incluso con las críticas que han suscitado dichos metaanálisis la consecuencia práctica es que los fármacos IA prácticamente se han dejado de utilizar en la práctica diaria, tanto para la prevención de FA como para el tratamiento de TV en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo.

– Quizás el puesto de estos fármacos en la actualidad sea la infrecuente situación en que los fármacos como la amiodarona o sotalol estén contraindicados o sean ineficaces y no exista otra alternativa terapéutica.

– En las situaciones que nos encontremos prescritos estos fármacos, debemos vigilar el intervalo QRS que no debe exceder del 25% del basal y el QT no prolongarse más de 0,55 seg. Debemos recordar que *los niveles séricos no presuponen* la aparición de proarritmia (Torsades de Pointes).

– Los efectos secundarios obligan a la suspensión del tratamiento en 20-30% de los pacientes. Son frecuentes con la quinidina las náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, cinchonismo, pirosis o efectos anticolinérgicos.

Efectos con repercusiones orgánicas graves son muy infrecuentes pero es necesario conocerlos porque pueden ser potencialmente mortales. Estos efectos incluyen trombocitopenia, aplasia medular y raras veces lupus con la quinidina.

– La proarritmia que presentan estos fármacos son: «Torsades de Pointes» (por alargamiento del intervalo QT y que se presupone la causa del síncope quinidínico); conducción aurículo-ventricular aumentada, 1:1 cuando aparece FA o flutter y la posibilidad de favorecer la aparición de disfunción sinusal.

– La quinidina interacciona con numerosos fármacos. *Aumenta los niveles de digoxina*, necesitando reducir las dosis de dicho fármaco y *potencia el efecto de los anticoagulantes*.

– La disopiramida es un fármaco utilizado raramente en nuestro medio. Si conviene recordar que este fármaco, por su enorme potencial de inotropismo negativo, es utilizado por algunos grupos para el tratamiento de MCHO.

Además de los efectos adversos de clase IA su principal problema son las acciones colinérgicas que

posee (4 veces más potentes que la quinidina) siendo frecuente la retención urinaria, agravamiento de glaucoma, miastenia gravis y estreñimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. The CAST investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial or arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321:406-412.
2. Teo KK, Yusuf, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: An overview of results from randomized controlled trials [Review]. *JAMA* 1993; 270:1589-1595.
3. Singh BN, Opie LH. Antiarrhythmia Agents. En Lionel H Opie ed. *Drugs for the heart*, 3th ed WB Saunders Co 1991; 180-216.
4. Dan M Rodes. Antiarrhythmic Drugs. En Eric J Topol ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Lippincott-Raven 1998; 1833-1849.
5. Siddoway LA. *Pharmacologic principles of antiarrhythmic drugs*. En: Podriel PJ, Kowey PR ed. *Cardiac Arrhythm mechanism: Diagnosis and management*. Baltimore Md: Williams and Wilkins: 1995; 355-368.
6. Maso JN. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiology Study vs. Electrocardiography Monitoring Investigators. *N Engl J Med* 1993; 339:452-458.
7. Vicent RV, Tomas CH et al. Adverse effects of low dose Amiodarone: A Meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:791-798.
8. Roden DM, Woosley RL. Flecainide. *N Engl J Med* 1986; 315:36-41.
9. Funck-Brentano C, Kroemer HK et al. Propafenone. *N Engl J Med* 1990; 322:518-525.
10. Hohnloser SH, Woosley RL et al. Sotalol. *N Engl J Med* 1994; 331:31-38.
11. Roden DM, Woosley RL et al. Incidence and clinical features of the quinidine associated long QT syndrome: Implications for patients care. *Am Heart J* 1986; 111:1088-1093.
12. Woosley RL, Drayer DE et al. Effect of acetylator phenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome. *N Engl J Med* 1978; 298:1157-1159.
13. Koch-Weser J. Disopyramide. *N Engl J Med* 1979; 300:957-962.
14. Peter RK. *Farmacocinética, fármacos antiarrítmicos, proarrítmica*. Ed. Medical Trends, SL 1997; 5-63.