

SECCIÓN III:

CAPITULO 14:

FARMACOLOGÍA DE LAS ARRITMIAS CARDÍACAS - AGENTES ANTIARRÍTMICOS

P.R.Torales

INTRODUCCIÓN

Las arritmias cardíacas constituyen una de las causas más frecuentes de morbimortalidad de origen cardiovascular. Por ejemplo, la muerte súbita que es la responsable de más de la mitad de las muertes por enfermedad coronaria, se deben en la mayoría de los pacientes a una taquiarritmia ventricular, como taquicardia o aleteo que evoluciona a una fibrilación ventricular mortal. Otras arritmias como las taquicardias paroxísticas supraventriculares, que aunque raramente son mortales pueden provocar marcada morbilidad en el paciente. El tratamiento adecuado de las arritmias que complican el infarto de miocardio ha permitido reducir la mortalidad por esta patología de un 30 a un 12 %.

En los últimos años ha sido impresionante el avance en el conocimiento de los mecanismos implicados en las arritmias cardíacas como también en el conocimiento del mecanismo de la acción de las drogas implicadas en su tratamiento. Lamentablemente todavía es mucho lo que falta por resolver para poder contar con drogas de mejor eficacia y de menores efectos indeseables, que las que actualmente contamos.

El diagnóstico preciso de los diversos tipos de arritmias cardíacas requieren del médico conocimientos especializados que escapan al nivel curricular del estudiante de medicina. En general, el diagnóstico y el tratamiento de estas patologías, son resortes del médico con entrenamiento especializado por este motivo solo abordaremos los aspectos básicos necesarios para una comprensión general del tema.

Debe tenerse presente también que las arritmias cardíacas pueden tratarse con procedimientos no farmacológicos. En el cuadro 1 se detallan diversas maneras, con que puede abordarse la terapéutica antiarrítmica.

La cardioversión y la desfibrilación mediante un choque de corriente continua, la implantación de marcapasos de diversas características e incluso

la cirugía, son algunas de las medidas terapéuticas que también pueden utilizarse para tratar una arritmia.

CUADRO 1:

-TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

Drogas antiarrítmicas

-TRATAMIENTO ELÉCTRICO:

Marcapasos implantables

Cardioversión

Desfibrilación

-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

Arritmias Ventriculares malignas.

Síndrome de Wolf Parkinson

White.

Electrofisiología cardíaca: Es imposible comprender las acciones farmacológicas de los fármacos antiarrítmicos sin un adecuado conocimiento de las características básicas de la electrofisiología cardíaca. Desde este punto de vista podemos simplificar diciendo que el corazón presenta dos tipos de tejidos: el tejido especializado de conducción y el miocardio contráctil. El primero está representado por el nódulo sinusal, el nódulo auriculo-ventricular, el haz de His, las ramas derechas e izquierdas y la red de Purkinje. La diferencia fundamental entre estos dos tejidos, es que en condiciones normales el **automatismo** es patrimonio del tejido especializado de conducción, careciendo de esta propiedad el miocardio contráctil.

Cuatro son las propiedades fundamentales del corazón: Automatismo, conductibilidad, excitabilidad y contractilidad.

Automatismo: Es la propiedad que tiene el corazón de generar su propio impulso. Esta propiedad en condiciones normales es exclusiva del tejido especializado de conducción. El ritmo cardíaco normal depende del automatismo del nódulo sinusal. La expresión que se utiliza para expresar el ritmo cardíaco normal es *ritmo sinusal*. La frecuencia del automatismo sinusal oscila entre 60-100 despolarizaciones por minuto.

Se dice que hay bradicardia sinusal cuando hay una frecuencia menor a 60 latidos por minutos, y taquicardia sinusal cuando hay una frecuencia de más de 100 latidos por minuto. El automatismo intrínseco del nódulo AV oscila alrededor de las 45 despolarizaciones por minuto. El sistema His-Purkinje tiene una frecuencia aún más baja, alrededor de 30 por minuto. En condiciones de normalidad el automatismo de estos focos no se hace evidente por la mayor frecuencia del nódulo sinusal. En condiciones patológicas el automatismo puede hacerse evidente y convertirse en el marcapaso dominante del corazón. Un bloqueo sinoauricular o aurículo-ventricular completo puede provocar un ritmo nodal o idioventricular de escape.

Por lo tanto podemos decir que el ritmo cardíaco normal se origina en el automatismo del nódulo sinusal con una frecuencia de 60 a 100 impulsos por minuto, este estímulo se difunde con rapidez a ambas aurículas, entra al nodo AV donde la velocidad de conducción disminuye, finalmente el estímulo ingresa al sistema de Purkinje donde retoma su rápida velocidad de conducción y despolariza al miocardio ventricular permitiendo la contracción mecánica de ambos ventrículos.

Conductibilidad: Es la propiedad del tejido especializado de conducción y del miocardio contráctil que permite que, un estímulo eléctrico originado en el nódulo sinusal o en cualquier otro sitio, difunda con rapidez al resto del corazón. La velocidad de conducción del estímulo varía en función del tejido considerado. Por ejemplo: el nodo AV tiene una velocidad de conducción lenta, esta particularidad tiene su razón de ser, en la necesidad de que se produzca un retraso en la conducción del estímulo que permita la contracción de ambas aurículas en forma previa a la contracción ventricular.

Excitabilidad: Es la propiedad de responder a un estímulo originando un potencial de acción propagado.

Contractilidad es la capacidad intrínseca del músculo cardíaco de desarrollar fuerza y acortarse.

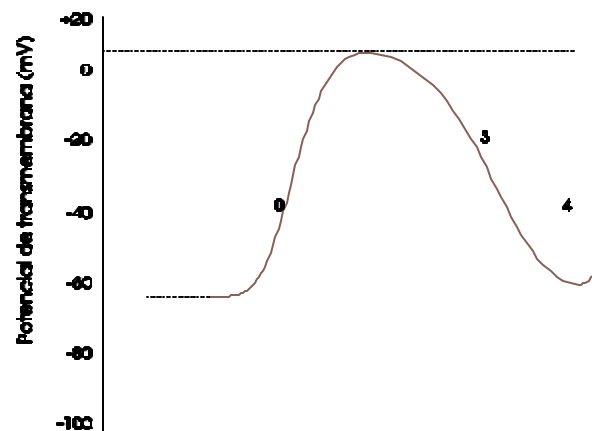
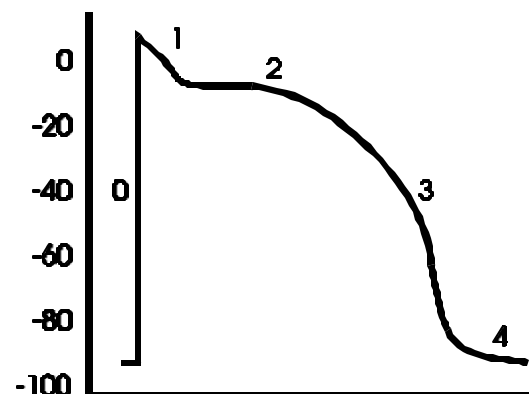
Potencial de reposo: Existe una diferencia de potencial eléctrico a ambos lados de la membrana de todas las células cardíacas, que oscila alrededor de -80 a -90 mV, con electronegatividad en el interior para la mayoría de las células. Este potencial de transmembrana en reposo es menor (-60mV) en las células automáticas del nódulo sinusal y del nódulo aurículo-ventricular. Las diferen-

tes concentraciones de Na^+ y K^+ a ambos lados de la membrana generan esta diferencia de potencial eléctrico.

Potencial de acción: Cuando las células cardíacas son estimuladas se produce un rápido cambio en la polaridad de la membrana que se conoce como potencial de acción que se divide en distintas fases. Fase 0 o despolarización, fase 1 repolarización rápida, fase 2 meseta, fase 3 terminación de la repolarización y fase 4 diastólica. La figura muestra un potencial de acción de la fibra de Purkinje y del nódulo sinusal.

El potencial de acción de del nódulo sinusal y AV tiene una fase 0 de ascenso muy lenta, y las fases 1, 2 y 3 no se diferencian claramente una de otra. La fase 4 presenta una despolarización diastólica espontánea que al alcanzar el potencial de acción genera un nuevo potencial de acción (automatismo).

Las células del músculo auricular y ventricular, tienen una fase 4 estable (no tienen automatismo).



El potencial de acción es producido por cambios en la permeabilidad de la membrana a los distintos iones. De manera simplificada los cambios más importantes son:

Fase 0: Se produce por un brusco y rápido cambio de la permeabilidad de la membrana al sodio que ingresa a la célula.

Fase 1: La salida de potasio y otros factores confluyen a la repolarización rápida de esta fase.

Fase 2: Esta meseta característica del potencial de acción cardíaco es producida por la entrada de calcio. La entrada de este ion es por otra parte fundamental para que se produzca la contracción de los miofilamentos.

Fase 3: La salida de potasio completa la repolarización de la fibra.

Fase 4: La despolarización diastólica espontánea o despolarización en fase 4 es la característica que distingue a las células del tejido especializado de conducción del tejido contráctil. En las células automáticas se produce una pérdida gradual de un potencial de reposo hasta alcanzar el potencial umbral, que genera un potencial de acción propagado al resto del corazón. Diversas corrientes iónicas participan de esta despolarización. En el tejido especializado el ion Ca^{++} juega un rol importante en varias fases del potencial de acción.

MECANISMO DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS: Básicamente las arritmias cardíacas pueden producirse por trastornos del automatismo, de la conducción o por una combinación de ambos fenómenos.

CLASIFICACIÓN DE LAS DROGAS ANTIARRÍTMICAS (Según Vaughan-Williams modificada).

Las drogas antiarrítmicas pueden clasificarse de acuerdo a las modificaciones que producen en la electrofisiología cardíaca. Con este criterio generalmente se utiliza la clasificación de Vaughan-Williams modificada. Siguiendo a este autor existen cuatro clases de drogas:

CLASE I: Las drogas de esta clase disminuyen la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción y prolongan la duración del mismo. Debido a que las distintas drogas pueden afectar de manera diferente estos parámetros se las subclasifica en IA, IB, IC.

IA: La clase IA comprende aquellos agentes que originan una moderada depresión en la despolarización

en fase 0 y prolongan moderadamente la repolarización.

IB: Las drogas de esta clase ejercen una débil depresión de la despolarización en la fase 0 y disminuyen la duración del potencial de acción.

IC: Los agentes de esta clase deprimen de manera intensa la despolarización en fase 0, con escasos efectos sobre la duración del potencial de acción. Las drogas prototipos de la clase I son la Quinidina, la lidocaína y la flecainida.

CLASE II: esta clase incluye exclusivamente a los β bloqueantes. El prototipo es el propranolol.

CLASE III: Los agentes antiarrítmicos de esta clase alargan de manera característica la repolarización y por ende la duración del potencial de acción. La amiodarona es la droga prototipo.

CLASE IV: Esta clase comprende a las drogas que bloquean los canales lentos de calcio. El verapamilo es el agente prototipo.

CLASIFICACIÓN DE AGENTES ANTIARRÍTMICOS

Clase I:

deprimen la despolarización en fase 0.

-IA (Moderado):

*Quinidina
Procainamida
Diisopiramida

-IB (Débil):

*Lidocaína
Mexiletina
Tocainida
Fenitoína

-IC (Intenso)

Flecainida
Encainida

Clase II:

-Betabloqueantes: *Propranolol

Clase III: Prolongan la duración del potencial de acción.

*Amiodarona
Bretilio

Clase IV: Bloqueantes de los canales lentos de calcio.

*Verapamilo
Diltiazem

CLASE I:

LIDOCAÍNA: Este anestésico local es muy utilizado en las unidades coronarias para tratar las arritmias ventriculares que complican, el infarto agudo

de miocardio, como también otras patologías cardíacas. Debe administrarse por vía intravenosa, tiene la ventaja que sus efectos comienzan inmediatamente y por su gran metabolización también desaparecen inmediatamente, lo que permite una administración controlada que evita los efectos indeseables.

Acciones farmacológicas: La lidocaína produce una ligera depresión de la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción y acorta la repolarización, en las fibras de Purkinje y el músculo ventricular, por este mecanismo puede suprimir las arritmias ventriculares por reentrada. Sobre las arritmias supraventriculares no ejerce mayores efectos.

Farmacocinética: La lidocaína se absorbe bien cuando se administra por vía oral, sin embargo sufre un intenso metabolismo de primer pasaje hepático, por lo que las concentraciones sanguíneas son muy pequeñas e imprevisibles cuando se utiliza esta vía. Por esto siempre debe administrarse por vía i.v.

La droga se metaboliza en forma total en el hígado formando dos metabolitos que tienen escasa actividad antiarrítmica. Los metabolitos y una porción de droga intacta se eliminan por riñón.

Por su intenso y rápido metabolismo hepático debe tenerse presente que las enfermedades hepáticas o la disminución del flujo sanguíneo hepático como sucede en la insuficiencia cardíaca pueden disminuir marcadamente el grado de biotransformación por lo que deberá ajustarse la dosis en estas circunstancias.

La lidocaína disminuye la contractilidad cardíaca y la presión arterial, aunque con dosis terapéuticas estos efectos son mínimos, siendo el menos cardiotoxica de los antiarrítmicos que se utilizan.

La lidocaína debe administrarse por vía endovenosa, en circunstancias especiales puede administrarse por vía intramuscular. La concentración plasmática terapéutica oscila entre 1 y 5 microgramos por mililitro. Inicialmente es necesario administrar una cantidad mayor para alcanzar niveles terapéuticos; luego se mantienen estos niveles con una infusión continua. La dosis inicial de carga oscila entre 100 y 200 mg que se administran en 10 a 20 minutos. La dosis de mantenimiento oscila entre 1 y 4 mg por minuto.

Efectos indeseables: Los más importantes efectos indeseables de la lidocaína son a nivel del SNC. Inicialmente pueden aparecer parestesias,

ligera somnolencia, náuseas, mareos; posteriormente alucinaciones, desorientación, temblor muscular y finalmente convulsiones tónico-clónicas y paro respiratorio y cardíaco.

Usos terapéuticos: La lidocaína no tiene utilidad en el tratamiento de las arritmias supraventriculares. Se utiliza para tratar las arritmias ventriculares. Siendo la droga de primera elección para tratar las arritmias ventriculares que complican el infarto agudo de miocardio.

CLASE II:

BETA BLOQUEANTES:

Los bloqueantes beta tienen acciones antiarrítmicas, efecto que resulta del antagonismo competitivo de los beta receptores. Han sido utilizados en una gran variedad de arritmias ventriculares y supraventriculares y son particularmente eficaces cuando la arritmia tiene relación con un incremento de la actividad simpática.

Estas drogas deprimen el automatismo del nódulo sinusal y de los focos ectópicos; también disminuyen la velocidad de conducción y prolongan el período refractario a nivel del nodo aurículo-ventricular. El sotalol presenta además la característica particular de prolongar la duración del potencial de acción (como los agentes de la clase III). Además de los efectos indeseables característicos, debe tenerse presente en relación a su uso como agente antiarrítmico que también estas drogas en algunos casos pueden presentar un efecto proarrítmico y agravar la arritmia del paciente.

CLASE III:

AMIODARONA: Es un derivado benzofurano que contiene dos moléculas de yodo. Elaborado originalmente como vasodilatador coronario y antianginoso. Se caracteriza por su particular farmacocinética.

Su efecto electrofisiológico predominante es alargar la duración del potencial de acción y el período refractario.

Acciones farmacológicas:

-Aparato cardiovascular. Electrofisiología cardíaca: a administración crónica de amiodarona produce cambios en la electrofisiología cardíaca que se sintetizan de la siguiente manera: disminuye la frecuencia de descarga del nódulo sinusal, prolonga el tiempo de conducción nodal aurículo ventricular y prolonga el período refractario efectivo a nivel auricular y ventricular, en el ECG estos cambios se manifiestan como prolongación del intervalo PR y QT, por aumento de la duración de la onda T.

La amiodarona relaja el músculo liso y disminuye la resistencia vascular coronaria y periférica. Ejerce acciones antiadrenérgicas no competitivas.

Además de sus acciones antiarrítmicas, la amiodarona produce disminución de la frecuencia cardíaca en reposo, con disminución de la frecuencia máxima durante el ejercicio. Estos efectos pueden estar mediados por algún tipo de interacción con el sistema nervioso simpático, los estudios realizados no demuestran un bloqueo de tipo competitivo de los receptores beta, pudiendo corresponder a una disminución de la producción de AMPc por interacción en un sitio alejado del receptor.

Por vía endovenosa y de una manera dosis dependiente la amiodarona disminuye la PA y la resistencia vascular general y coronaria. La contractilidad cardíaca también puede disminuir, sobre todo con dosis altas y ventrículos deteriorados en su función.

Por vía oral estos efectos no se observan y en general, la presión arterial (PA) y la función cardíaca no se modifican.

-Tiroides: La amiodarona afecta la función tiroidea. Puede observarse aumento de la tiroxina y T3 reversa y disminución de la Triyodotironina, con incremento de la hormona estimulante tiroidea (TSH). Estos cambios reflejan la interacción de la droga que impide la conversión periférica de T4 a T3 con metabolismo potencial a T3 reversa. Aunque todos los pacientes se consideren clínicamente eutiroideos, un pequeño porcentaje puede presentar hipertiroidismo. Por un mecanismo aún no aclarado algunos pacientes pueden presentar hipotiroidismo con niveles bajos de T3-T4 y altos de TSH.

Farmacocinética: Las características farmacocinéticas de la amiodarona son únicas. Se acumula en los tejidos, principalmente hígado, grasa, pulmón y corazón. La biodisponibilidad oscila entre 20-50%, con una muy lenta absorción por vía oral. La vida media es de 25 días, pudiendo llegar a 55 días con la administración crónica. Estas características determinan que los efectos antiarrítmicos no se observan inmediatamente. Para conseguir efectos más rápidos es necesario saturar los depósitos con dosis iniciales de carga.

La amiodarona se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450. Su principal metabolito es la desacetilamiodarona, ambos son eliminados por vía biliar. La eliminación renal es limitada.

Efectos adversos: Aproximadamente el 14% de los pacientes debe suspender el fármaco por los

efectos indeseables. Entre las principales manifestaciones de toxicidad de la amiodarona se encuentran las siguientes:

-Fibrosis pulmonar: Se produce un proceso intersticial difuso bilateral que lleva a la insuficiencia respiratoria con hipoxemia. Aunque ocasionalmente puede llevar a la muerte del paciente, en general el proceso desaparece al suspender el tratamiento. Está indicada la administración de corticoides para acelerar la remisión del cuadro. Los pacientes en tratamiento con amiodarona deben vigilarse periódicamente con Rx de tórax y estudios de la función pulmonar a fin de evitar la aparición de esta complicación.

-Efectos cardíacos: Por sus acciones sobre la electrofisiología cardíaca y la contractilidad miocárdica la amiodarona puede producir bradicardia marcada, grado variable de bloqueo AV y bloqueo de rama. Los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden agravar su cuadro, por el efecto inotrópico negativo de la droga. La administración intravenosa rápida puede producir hipotensión arterial y efectos inotrópicos negativos muy severos. Por ello se aconseja la administración en un plazo de 60'.

Como todas las drogas antiarrítmicas la amiodarona puede agravar una arritmia preexistente. Este efecto proarrítmico parece ser menor que el observado con otras drogas.

-Tiroides: puede producir ocasionalmente hipotiroidismo o hipertiroidismo.

-Otros efectos indeseables: En la generalidad de los pacientes la droga se deposita en la cornea, aunque son raros los síntomas provocados por estos agentes. Depósitos que desaparecen al suspender el tratamiento. También la amiodarona puede producir fotosensibilidad y cambios en la coloración de la piel de las personas expuestas al sol. Aumentos de las enzimas hepáticas y síntomas neurológicos como ataxia, parestesias, mioclonos, insomnio, también pueden presentarse.

Interacciones medicamentosas: La amiodarona incrementa los niveles plasmáticos de digoxina, pudiendo ocasionar intoxicación digitalica. La dosis de digoxina debe ser reducida a la mitad cuando se administra conjuntamente. También aumenta la concentración plasmática de quinidina y procainamida. Los beta bloqueantes y los antagonistas cálcicos ejercen efectos sinérgicos con la amiodarona sobre el nódulo sinusal y AV. Deben extremarse los controles cuando se administran conjuntamente estas drogas.

La amiodarona disminuye la concentración de los factores plasmáticos dependientes de vitamina K y potencia los efectos de los anticoagulantes orales, debiendo disminuirse las dosis de estos últimos en administraciones conjuntas.

Indicaciones terapéuticas: La amiodarona es una droga muy útil y en la prevención de las taquiarritmias supraventriculares y ventriculares. Aunque su potencial de toxicidad puede ser menor que otras drogas antiarrítmicas, la gravedad de algunas manifestaciones hace que esta droga se administre con precaución.

Por sus particulares características farmacocinéticas, se necesitan varias semanas para que el agente alcance una concentración suficiente y uniforme para un efecto antiarrítmico máximo. Por lo tanto la administración de una dosis de carga o saturación permite alcanzar efectos antiarrítmicos más rápidamente. **Dosis de carga:** se han propuesto muchos esquemas, uno recomienda 2000 mg el primer día, 1400 mg durante 3 días, 1000 mg durante una semana, 800 mg durante 2 semanas y luego 600 mg durante 1 mes.

Dosis de mantenimiento: Para controlar las arritmias ventriculares, en general, se utilizan dosis de 400-800 mg diarios. Para controlar las arritmias

supraventriculares son suficientes 200-400 mg diarios. Por vía e.v. la dosis es de 5 mg/kg de peso, debe administrarse en 30-60' pudiendo repetirse hasta alcanzar los 2000 mg en 24 hs.

ANTAGONISTAS CÁLCICOS

El verapamilo y el diltiazem son particularmente útiles para tratar las taquicardias paroxísticas supraventriculares que tienen un mecanismo de reentrada AV intranodal. Estas drogas disminuyen la velocidad de conducción y prolongan el período refractario bloqueando los canales lentos del calcio, ion que juega un rol importante en la despolarización y repolarización de estas fibras.

La nifedipina y sus congéneres no tienen acciones antiarrítmicas debido en parte a que por sus intensos efectos sobre la resistencia vascular periférica y la presión arterial (disminución) producen en forma refleja, vía baroreceptores, aumento de la actividad simpática que a nivel cardíaco contrarrestan las acciones directas de estas drogas.