

Nuevos antiarrítmicos en la fibrilación auricular

Gustavo Pastelín Hernández,* Pastor Luna Ortíz,* Fermín Alejandro Tenorio López,* Leonardo del Valle Mondragón*

Resumen

La conveniencia de contar con un acervo farmacológico seguro y eficaz en el tratamiento de la fibrilación auricular ha conducido, por una parte, a una profunda depuración en el amplio grupo de fármacos antiarrítmicos, quedando solamente un número muy restringido de compuestos de comprobada y segura actividad antifibrilaria. Por otra parte, ha conducido al descubrimiento de nuevos conceptos fisiopatológicos que señalan a su vez novedosos objetivos terapéuticos. En función de estos objetivos se han desarrollado fármacos antiarrítmicos con actividad preferencial y hasta selectiva, sobre canales iónicos propios del miocardio auricular. Entre estos nuevos antiarrítmicos se encuentran la dofetilida, la ibutilida y el compuesto AVE0118. Por otra parte, se marcan nuevas posibilidades provistas por el conocimiento de las cualidades cardioprotectoras-antiarrítmicas del sistema opioidérgico.

Summary

NEW ANTIARRHYTHMIC AGENTS IN ATRIAL FIBRILLATION

The convenience to count with a safe and effective pharmacological wealth for atrial fibrillation treatment had conducted, in a way, to a deep depuration of the vast array of antiarrhythmic drugs, keeping only a very restricted number of compounds with a widely proved anti-atrial activity. On the other hand, it had lead to the discovery of the pathophysiological concepts that point to novel therapeutic targets. Within these objectives is that new antiarrhythmic drugs with preferential, even selective, activity on myocardial atrium ion channels had been developed. Among these new antiarrhythmics, dofetilide, and AVE0118, are taken into account. In addition, new possibilities are opened based on the knowledge of the cardioprotective-antiarrhythmic qualities of the opioidergic system.
(Arch Cardiol Mex 2007; 77: S2, 59-63)

Palabras clave: Antiarrítmicos. Fibrilación auricular. Remodelado auricular.

Key words: Antiarrhythmic agents. Atrial fibrillation. Atrial remodeling.

Introducción

En el campo de las arritmias cardíacas, el término fibrilación se ha utilizado para describir lo que a simple vista se presenta como una sucesión de rápidas contracciones de grupos de fibras del miocardio, aparentemente sin coordinación e ineficaces para cumplir con la función de bomba del corazón. Electrocardiográficamente, la fibrilación en las aurículas o en los ventrículos, se presenta como un conjunto de ondas de altísima frecuencia, generalmente de baja intensidad de voltaje y con una pérdida total de los vectores de activación del corazón. Desde la perspectiva hemodinámica, la fibrilación representa una pérdida de la función cardíaca de impulsar la sangre, especial-

mente importante cuando se trata de la fibrilación ventricular. La fibrilación auricular, da lugar a un agrupamiento de impulsos de alta frecuencia que pretenden propagarse a través del nodo auriculoventricular (nodo A-V). Esta demanda de tráfico de impulsos a través del nodo A-V, se ve modulada por factores como la topografía del sistema de conducción A-V y la actividad del sistema nervioso autónomo. Así, la activación ventricular tiene lugar con frecuencia elevada, con longitudes de ciclo en variación continua y con intensa perturbación hemodinámica. En otros términos, se ha descrito a la fibrilación auricular como una alteración del orden de activación miocárdica, sostenida por la propagación simultánea de múltiples ondas de ex-

* Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México.

Correspondencia: Dr. Gustavo Pastelín. Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F.).

citación, que cursan por trayectorias casuales e independientes y es desencadenada y a veces mantenida por la exaltación del automatismo de alguna de las múltiples estructuras atriales.¹

Tratamiento farmacológico

A lo largo de los cien años recientes, se ha acumulado una gran experiencia tanto básica como clínica acerca de la posible génesis y del mantenimiento de la fibrilación auricular. Sin embargo, los recursos que ofrece la terapéutica farmacológica antifibrilaria, dejan todavía mucho que desear, para cumplir con los objetivos primarios que consisten en la supresión de la arritmia y la prevención de su recurrencia, o el control de la frecuencia con la que cursa tanto la activación atrial como la ventricular, así como la prevención de los eventos tromboembólicos que acompañan a esta arritmia. El presente artículo, contiene como punto de partida, una breve reseña de los agentes antiarrítmicos más utilizados en el tratamiento de la fibrilación auricular, para después revisar algunos logros recientes en la obtención de nuevos fármacos de posible utilidad para el tratamiento de la fibrilación atrial.

Los agentes antiarrítmicos más utilizados en el tratamiento de la fibrilación auricular

Los medicamentos antiarrítmicos son un conjunto de fármacos de origen muy diverso, de naturaleza química muy variada y de cualidades farmacológicas también muy diferentes entre sí. A lo largo de la historia, se ha pretendido clasificarlos a partir de muy distintos puntos de vista. La clasificación más ampliamente utilizada ha sido la propuesta por Vaughan Williams² esta clasificación ha sido modificada en sucesivas ocasiones y adaptada de acuerdo al tipo de arritmias cardíacas a tratar. Así, por lo que corresponde al tratamiento de la fibrilación auricular, se consideran las siguientes clases de fármacos:

Clase IA: Disopiramida, procainamida, quinidina.

Clase IC: Flecainida, propafenona, moricicicina.

Clase II: Bloqueadores de receptores adrenérgicos tipo beta (Metoprolol).

Clase III: Amiodarona, dofetlida, ibutilida, sotalol.

Clase IV: Bloqueadores de los canales de calcio (diltiazem, verapamil).

En nuestro medio no se aplican todos estos fármacos, ya sea porque la utilidad de algunos es

cuestionada o porque otros no se encuentran disponibles. Entre los que sí se utilizan se considera a la propafenona, a la flecainida, al metoprolol, a la amiodarona y a la digoxina, sin olvidar, por supuesto, a los antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel y la aspirina o a los anticoagulantes como los del grupo de las coumarinas. La propafenona, se utiliza en el control del ritmo en la terminación aguda de la fibrilación auricular paroxística y para mantener el ritmo sinusal, siempre y cuando no exista insuficiencia cardiocirculatoria porque reduce la fuerza de contracción del corazón, debido a un tenue efecto bloqueante de los receptores adrenérgicos tipo beta, así como de los canales de calcio.

La propafenona, también es útil en el tratamiento de la fibrilación auricular crónica. Su mecanismo de acción se atribuye a un aumento del período refractario de los tejidos auriculares. Sus efectos colaterales más comunes son náusea, mareo y sabor metálico. Menos frecuentemente se ha descrito visión borrosa, parestesias, constipación, alteraciones en algunas enzimas hepáticas y trastornos en la conducción de impulsos ventriculares. Se puede administrar por vía oral en dosis de hasta 900 mg/24 h dividida en 3 tomas y por vía endovenosa en dosis de 2 mg/kg de peso.

La flecainida, al igual que la propafenona, también es útil para suprimir la fibrilación auricular paroxística y para mantener el ritmo sinusal. Sus efectos electrofisiológicos sobre los tejidos cardíacos, también son parecidos a los de la propafenona, incluyendo al efecto inotrópico negativo, por lo que también debe de ser evitada en pacientes con insuficiencia cardíaca, así como en pacientes con cardiopatía isquémica, de acuerdo con el estudio CAST.³ Sus efectos secundarios son poco frecuentes y de baja intensidad, consisten principalmente en visión borrosa, ataxia y cefalea.

La flecainida, se administra por vía oral en dosis de 50 mg cada 12 h y se puede aumentar una dosis de 50 mg cada 3 a 5 días hasta alcanzar una dosis máxima de 200 mg cada 12 h. Debe vigilarse la duración del QRS antes de cada incremento de dosis y como medida de seguridad evitar incrementos en este parámetro de más del 20% sobre las cifras de control. En otras circunstancias, es recomendable su combinación con alguna sustancia que prolongue el período refractario del nodo A-V, para prevenir la conducción 1:1 a través del nodo A-V, en caso de que la fibrilación atrial se transforme en flutter.

La amiodarona se cataloga como un antiarrítmico de clase III, aunque comparte ciertas cualidades con los antiarrítmicos de las otras clases. La amiodarona posee características farmacocinéticas muy especiales: es altamente liposoluble y por lo tanto requiere un tiempo muy largo para lograr un equilibrio de distribución y saturación de los compartimentos lipídicos del organismo, por lo tanto, la concentración plasmática tarda mucho tiempo en alcanzar su estabilización. De esta forma, el almacén lipídico de amiodarona es muy grande, actúa como un reservorio masivo de esta sustancia y al suspenderse su administración su vida media de eliminación es muy larga, del orden de 50 días.

La amiodarona puede usarse con seguridad en pacientes con disfunción ventricular izquierda de moderada a severa, en pacientes con alteración estructural del miocardio y en pacientes con daño renal.

Los efectos adversos de la amiodarona son muy variados, incluyen fibrosis pulmonar, microdepósitos corneales, fotosensibilización dérmica y anomalías de las enzimas hepáticas, afortunadamente reversibles. Sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso central consisten en ansiedad, temblor, cefalea, neuropatía periférica. En el sistema endocrino, produce alteraciones en la función tiroidea, también con carácter reversible.

Nuevos fármacos de posible utilidad para el tratamiento de la fibrilación atrial

La investigación terapéutica en el campo de las arritmias cardíacas ha planteado dos importantes vías de desarrollo: una ha sido por el sendero de los recursos electrónicos de control de la actividad atrial mediante algoritmos de estimulación y de ablación y la otra por el sendero del desarrollo de nuevos fármacos mediante el diseño racional de antiarrítmicos, esfuerzo de la química médica secuencial y de nuevas formas de valoración farmacológica básica y clínica. Todo este desarrollo enmarcado en el espacio de nuevos conceptos de orden fisiopatológico que incluyen la biología molecular de los canales iónicos sarcolemales de las células cardíacas, su remodelación funcional, electrofisiológica y estructural y su control genómico.

De esta forma el conjunto de agentes antiarrítmicos en general se ha beneficiado de una cantidad de nuevos descubrimientos que crecen de

manera exponencial a juzgar por el número de publicaciones a partir de 1990.⁴

Los estudios electrofisiológicos realizados en pequeños trozos de sarcolema miocárdico y hasta en canales iónicos aislados, han arrojado interesantes hallazgos que han dado forma al concepto de remodelación en las fibras cardíacas. Primero, se confirmó el descubrimiento de que la morfología de los potenciales de acción de las fibras miocárdicas atriales se altera patológicamente, en función de frecuencias de estimulación elevadas y de que este cambio se afianza mientras mayor es el tiempo que permanecen las células siendo activadas a elevada frecuencia. El cambio en la morfología de los potenciales de acción consiste en una pérdida de su meseta durante la repolarización que los transforma en potenciales de acción muy breves y de forma triangular. La consecuencia funcional de este cambio afecta la duración del período refractario funcional que se convierte en breve a cualquier frecuencia que se estimule a la célula, lo que permite una frecuencia de actividad muy elevada como es la de la fibrilación atrial.

Esta dependencia de frecuencia y de tiempo surge desde las señales transcripcionales que regulan la expresión de los canales iónicos en la membrana sarcolémica.⁵

En segundo lugar, contribuyó a este desarrollo, el conocimiento de canales iónicos específicos del miocardio auricular, especialmente canales que conducen corrientes de potasio tales como los canales *I kur* que modulan la duración de la repolarización en el miocardio auricular.⁶ Este singular canal iónico se convirtió en un objetivo muy promisorio para el modelaje de fármacos antiarrítmicos que prevengan la actividad re-entrante de impulsos en las aurículas, sin el riesgo de alterar la actividad electrofisiológica ventricular.

Compuestos antiarrítmicos que actúan sobre canales iónicos específicos

Varios bloqueadores con alto grado de selectividad sobre canales iónicos, han sido diseñados y desarrollados hasta llegar a la aplicación clínica. Tres ejemplos de estos nuevos antiarrítmicos contra la fibrilación auricular son la dofetilida, la ibutilida y el compuesto aún conocido por su número clave de AVE0118.

La dofetilida, se clasifica en la clase de antiarrítmicos del tipo III,⁶ prolonga la duración del po-

tencial de acción en las fibras auriculares en forma parcialmente selectiva, pues a dosis elevadas, también prolonga la duración de los potenciales de acción ventriculares, prolonga la duración del intervalo Q-T y puede ejercer acción arritmogénica ventricular.⁷ Este riesgo es minimizado mediante el cuidadoso ajuste de las dosis en función de una vigilancia electrocardiográfica estrecha. Sus otros efectos secundarios son prácticamente insignificantes, aunque no debe ser administrada en forma simultánea con verapamil, cimetidina, trimetoprim, ketocanazol, diuréticos tiazídicos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos y algunos antibióticos macrólidos.

La ibutilida, también clasificada como antiarrítmico de clase III, prolonga la duración del potencial de acción mediante una acentuación de una corriente lenta de sodio en vez de bloquear las corrientes de potasio. Es un compuesto que ha demostrado ser muy eficaz en la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular. Se administra por vía endovenosa en dosis de 0.5 a 1.0 mg en 10 min y requiere de muy estrecha vigilancia durante su administración, por su potencialidad tóxica de producir "torsades de points", reportada en casi el 8% de los pacientes.⁸

El compuesto AVE0118 es un nuevo bloqueador de la corriente I_{Kur}/I_{to}. Prolonga de manera importante y en forma persistente, la duración del potencial de acción atrial, sin afectar la duración del intervalo Q-T. El remodelado atrial es para la acción de la dofetilida un cierto obstáculo, pues ésta muestra su acción especialmente en tejidos que no han sufrido un proceso de remodelación y cuando se activan a baja frecuencia. En cambio, el compuesto AVE0118, es activo sobre tejidos remodelados y estimulándose a frecuencias elevadas. Adicionalmente reduce la inducibilidad de la fibrilación auricular.

La estimulación de los receptores opioidérgicos en la fibrilación atrial

En épocas recientes ha llamado la atención una interesante cualidad cardioprotectora de los compuestos que estimulan los receptores opioidérgicos del corazón. En esta actividad cardioprotectora se presentan acciones de carácter antiarrítmico en general y de elevación del umbral fibrilatorio cardíaco.⁹ Se ha intensificado el interés en esta área al descubrirse que el miocardio no sólo expresa receptores para la captación de señales opioidérgicas, sino que además sintetiza y almacena compuestos endorfínicos. Desde el punto de vista electrofisiológico, se ha demostrado que la administración de morfina prolonga en forma significativa la duración de los potenciales de acción miocárdicos.¹⁰

Este efecto es mediado principalmente por la estimulación de los receptores opioidérgicos del tipo mu, para los que además de la morfina ya existen agonistas preferenciales como el compuesto llamado remifentanil. El mecanismo de acción de este novedoso sistema antiarrítmico recae sobre diversas vías de señalización que incluyen en el sarcolema cardíaco a las corrientes de calcio y de potasio, la enzima creatinfosfocinasa en el citoplasma, las sintetasas de óxido nítrico en los miocitos y en las células endoteliales, la adenililciclasa y un componente de inhibición de los nervios simpáticos cardíacos.

Conclusiones

En conclusión, la conveniencia de contar con un acervo farmacológico seguro y eficaz en el tratamiento de la fibrilación auricular ha conducido, por una parte, a una profunda depuración en el amplio grupo de fármacos antiarrítmicos, quedando solamente un número muy restringido de compuestos de comprobada y segura actividad antifibrilatoria. Por otra parte, ha conducido al descubrimiento de nuevos conceptos fisiopatológicos que señalan a su vez novedosos objetivos terapéuticos. En función de estos objetivos se han desarrollado fármacos antiarrítmicos con actividad preferencial y hasta selectiva, sobre canales iónicos propios del miocardio auricular. Entre estos nuevos antiarrítmicos se encuentra la dofetilida, la ibutilida y el compuesto AVE0118. Por otra parte se marcan nuevas posibilidades provistas por el conocimiento de las cualidades cardioprotectoras del sistema opioidérgico.

Referencias

1. CÁRDENAS LOAEZA M: *Clínica de las arritmias*. La Prensa Médica Mexicana, 1976.
2. VAUGHAN WILLIAMS EM: *Classifying antiarrhythmic actions by fact or speculation*. J Clin Pharmacol 1992; 32: 964-977.
3. RUSKIN JN: *The cardiac arrhythmia suppression trial CAST*. New Engl J Med 1989; 321: 386-388.
4. WALKER MJA: *Antiarrhythmic drug research*. Br J Pharmacol 2006; 147: S222-S231.
5. GABORIT N, STEENMAN M, LAMIRAUT G, LE MEUR N, LE BOUTER S, ET AL: *Human atrial ion channel and transporter subunit gene-expression remodeling associated with valvular heart disease and atrial fibrillation*. Circulation 2005; 112: 471-481.
6. WANG Z, FERMINI B, NATTEL S: *Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes: evidence for a novel delayed rectifier K current similar to Kv1.5 cloned channel currents*. Circ Res 1993; 73: 1071-1076.
7. SINGH S, ZOBLE RG, YELLEN E: *Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study*. Circulation 2000; 102: 2385-2390.
8. STAMBLER BS, WOOD MA, ELLENBOGEN KA: *Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation*. Circulation 1996; 94: 1613-1621.
9. LISHMANOV YB, MASLOV LN: *Opioid receptors and heart resistance to arrhythmogenic factors*. Bull Exp Biol Med 2004; 138: 107-112.
10. XIAO GS, ZHOU JJ, WANG GY, CAO CM, LI GR, WONG TM: *In vitro electrophysiologic effects of morphine in rabbit ventricular myocytes*. Anesthesiology 2005; 103: 280-286.