

## Archivos de Cardiología de México

Volumen **72**  
Volume

Suplemento **1**  
Supplement




Enero-Marzo **2002**  
January-March

*Artículo:*

### Estado actual del tratamiento farmacológico de las arritmias

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**medigraphic.com**

## *Estado actual del tratamiento farmacológico de las arritmias*

Manuel Cárdenas\*

### Resumen

Las arritmias son consecuencia de una alteración en las propiedades electrofisiológicas del corazón; la excitabilidad, el automatismo, la conducción, la refractoridad y la repolarización. Estas propiedades dependen del voltaje de la membrana celular que a su vez es una consecuencia, por un lado, de la existencia de túneles macromoleculares que a través de la membrana permiten el flujo de partículas cargadas eléctricamente y, por otro, de las llamadas bombas electrogénicas que movilizan iones contra gradientes electroquímicos utilizando energía. Las alteraciones en el voltaje de la membrana dan lugar a mecanismos arritmogénicos por alteraciones en el automatismo, que pueden ser por mecanismos normales o anormales y estos últimos a su vez por actividad disparada por postdespolarizaciones tempranas o tardías; o bien por trastornos de la conducción que producen re-entradas o movimientos de circo. El tratamiento medicamentoso de las arritmias debe basarse en un diagnóstico integral correcto, en el conocimiento del mecanismo desencadenante y mantenedor de la arritmia y un conocimiento adecuado de la farmacología de los antiarrítmicos, incluyendo la farmacodinamia y la farmacocinética que permita elegir aquél que actúe sobre el parámetro vulnerable. Las clasificaciones de los antiarrítmicos, si bien pueden ser útiles desde un punto de vista didáctico, son poco útiles en la práctica y pueden aun resultar perjudiciales. En las arritmias supraventriculares, los mecanismos de producción son conocidos e identificables, se conocen las vías de re-entrada involucradas y sus propiedades electrofisiológicas que son normales, por lo que la respuesta a los fármacos es predecible. En contra posición, en las arritmias ventriculares, los mecanismos de producción son variables, los circuitos difíciles de identificar, y comprenden tejido sano y enfermo, lo que hace la indicación terapéutica muy difícil y muchas veces incorrecta, sobre todo si se toma

### Summary

#### CURRENT STATE OF A THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ARRHYTHMIAS

Arrhythmias result from alterations in the electrophysiological properties of the heart: excitability, automatism, conduction, refractory period, and repolarization. These properties depend on the cellular membrane voltage. This voltage is a consequence of macromolecular tunnels permitting the flow of electrical charged particles and the action of the electrogenic pumps against electrochemical gradients. The voltage alterations in the membrane give rise to arrhythmogenic mechanisms resulting of automatism alterations or disorders in conduction, producing re-entry or circus movement. The medical treatment must be based on a correct integral diagnosis, knowledge of the trigger and maintenance mechanisms of the arrhythmia as well as on the pharmacology of the drug. The antiarrhythmic drug classifications are useful for didactic purposes but may be of little use in medical practice. In supraventricular arrhythmias, the mechanisms are known and can be identified; the re-entry pathways are also known and the electrophysiological mechanisms are normal, therefore the response to the drugs is predictable. In contrast, in ventricular arrhythmias, the mechanisms are variable, the circuits are very difficult to identify and involve healthy and sick tissues. The therapeutic indication is very difficult and incorrect in many occasions. It is possible that, in the future, the study of hereditary arrhythmias could be the basis for a better understanding of these problems.

\* Subdirector de Investigación Clínica.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez " (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.).  
Fax: 55 73 09 26 E-mail: yog\_14080@yahoo.com

en cuenta que existen cerca de 90 medicamentos antiarrítmicos. Es posible que las arritmias genéticamente condicionadas y que se comienzan a conocer y estudiar sean en el futuro una base firme para modificar la situación actual.

**Palabra clave:** Arritmias. Antiarrítmicos. Tratamiento.

**Key words:** Arrhythmias. Antiarrhythmic drugs. Treatment.

**E**l tratamiento medicamentoso de las arritmias comenzó a principios del siglo pasado.

La ilusión de los electrofisiólogos de encontrar un antiarrítmico ideal, o bien de utilizar un fármaco con una acción específica sobre el mecanismo electrofisiológico intrínseco, que desencadena una arritmia o que la mantiene, llevó a múltiples y fundamentales investigaciones que si bien no llevaron a encontrar el “Santo Grial” que pretendían, sí permitieron entender muchos de los mecanismos básicos de las arritmias y la complejidad y heterogenicidad de las mismas.<sup>1</sup> Prácticamente todos los antiarrítmicos son fármacos, empezando por la quinidina, que se usaron y se prescribieron originalmente para otras enfermedades.

Desde el decenio de los años 60 se informó de la toxicidad y la mortalidad producidas por la quinidina.<sup>2</sup>

Pese a ello se hizo un uso de antiarrítmicos de manera indiscriminada, para prevenir o suprimir desde simples extrasístoles a diversas taquicardias, lo mismo en el contexto de un infarto agudo del miocardio, que en pacientes ambulatorios. Fue hasta 1989 en que se publicaron los resultados del “Cardiac Arrhythmias Suppression Trial” (CAST)<sup>3</sup> en el cual se demostró que los antiarrítmicos que disminuyen la entrada de sodio a la célula, si bien suprimen las extrasístoles, aumentan la mortalidad en los pacientes que han sufrido un infarto del miocardio, que esta situación cambió.

En el momento actual la utilización de antiarrítmicos hace indispensable tener conocimientos básicos sobre las arritmias y los antiarrítmicos. Una arritmia es el resultado de una alteración de las propiedades electrofisiológicas del corazón. En un primer nivel las propiedades electrofisiológicas que pueden alterarse son: la excitabilidad, el automatismo, la conducción, la refractoridad y la repolarización. Estas propiedades dependen del voltaje de la membrana celular que a

su vez es consecuencia del voltaje de reposo, la resistencia de la membrana, la resistencia longitudinal, la capacitancia y los nexos.

En un segundo nivel el voltaje de la membrana es resultado de las corrientes iónicas que se hacen a través de los llamados canales iónicos de la membrana.

Los canales iónicos son proteínas que forman poros macromoleculares a través de la membrana y que regulan el flujo de iones cargados eléctricamente hacia el interior y el exterior de las células. Este flujo iónico crea corrientes eléctricas que producen los cambios en el voltaje de la membrana. Los canales iónicos son sistemas formados por la asociación de varias proteínas llamadas subunidades. Las propiedades biofísicas de los canales están dadas por el tipo de la llamada subunidad que está en el complejo del canal.<sup>4</sup>

Algunos canales son sensibles a voltaje y otros no. Se han descrito por lo menos seis canales de potasio, uno de sodio, uno de calcio y uno de cloro, así como otros inespecíficos.

Las corrientes dependen en un momento dado de la cinética de los canales que pueden estar cerrados, abiertos o inactivos y del número de canales disponibles.

Por último el voltaje de la membrana es también resultado del funcionamiento de las llamadas bombas electrogénicas: ATP-asa de sodio potasio, intercambiador sodio calcio, e intercambiador sodio iones de hidrógeno.

Existen múltiples factores que pueden tener una influencia perturbadora sobre la función de los canales. Algunos de estos factores son la concentración intra y extracelular de iones de Na, K y Ca, el pH, el  $pO_2$ , los metabolitos de la glucólisis, la acción adrenérgica de los receptores alfa y beta, y la acción de la angiotensina II.

Las arritmias en clínica, resultado de las alteraciones en el voltaje de la membrana, pueden dividirse en dos grandes grupos de acuerdo con el mecanismo responsable de las mismas.

Las que son resultado de una anomalía en la producción del impulso y aquellas que se deben a un trastorno en la conducción del estímulo.

Las anomalías en la producción del impulso se observan cuando hay un aumento inapropiado en el automatismo del nodo sinusal o marcapasos subsidiarios, ya sea del sistema de conducción, o de sitios ectópicos.

Otra forma de alteraciones en el automatismo y quizás mucho más importante, es la llamada actividad disparada en la que la manifestación del marcapaso ectópico se debe al latido precedente. En este caso el latido precedente produce post potenciales que causan oscilaciones en el voltaje de la membrana, las cuales, si alcanzan el potencial umbral, pueden provocar respuestas propagadas. Si las oscilaciones ocurren antes de que se complete la repolarización, se denominan post potenciales tempranos, las despolarizaciones tardías (post potenciales tardíos) que se observan cuando terminó la repolarización, son probablemente las responsables de las arritmias por digital.<sup>5</sup>

Las alteraciones en la conducción pueden provocar arritmias por un fenómeno de re-entrada o por movimiento circular. Probablemente estas sean la causa de la mayor parte de las arritmias que se observan en clínica.

Se trata en ambos casos de una re-estimulación de una zona del corazón que había sido activada previamente. Para que esto suceda es necesario que haya dos vías alternas, una de ellas con un bloqueo anterógrado, y la otra con una velocidad de conducción que permita llegar retrógradamente al impulso cuando el tejido activado previamente no esté en periodo refractario.

Existen situaciones en que el trayecto de la onda de excitación se hace por circuitos bien conocidos como el nodo A-V y haces anómalos.

El conocimiento de los conceptos señalados es indispensable para una correcta utilización de la medicación antiarritmica.

La decisión sobre el uso de un antiarritmico debe estar fundamentada en primer lugar en un diagnóstico integral; se va a tratar a un paciente que sufre una arritmia, no a una arritmia. Debe establecerse la existencia o no, de daño cardíaco estructural, el tipo de cardiopatía, recuérdese que muchos estudios se han hecho en pacientes con infarto del miocardio y no con otras cardiopatías, el estado funcional del corazón y las condiciones generales del paciente entre otras cosas. Sobre la arritmia debe conocerse, de ser posible, además del tipo de arritmias, el mecanismo des-

encadenante y el mecanismo mantenedor que puede ser el mismo o diferente.

Para escoger el antiarritmico se deberá conocer a profundidad, la farmacología del medicamento, su acción sobre los diferentes tejidos cardíacos, así como su farmacodinamia y su farmacocinética.

La idea directriz en el tratamiento farmacológico de las arritmias es actualmente actuar sobre el llamado "parámetro vulnerable" que es la propiedad electrofisiológica alterada que en un caso dado es la más susceptible de cambiar por medio de un fármaco con un mínimo de efectos indeseables.

Con la idea de sistematizar el uso de los antiarritmicos se propusieron diversas clasificaciones, la más usada por muchos años ha sido la de Vaughan Williams.<sup>6</sup> Esta clasificación ha dado origen a mucha confusión y constantes modificaciones. Las razones para que esto suceda se deben a que es una clasificación híbrida; describe mecanismos antitaquicardia exclusivamente por bloqueo y no por actividad de canales; señala acciones en tejidos sanos y no hace diferencia entre ellos; no señala si el fármaco es para prevenir o para tratar una arritmia; no toma en cuenta la farmacodinamia; y es una clasificación incompleta.

Para tratar de evitar estos inconvenientes el grupo de trabajo en arritmias de la Sociedad Europea de Cardiología desarrolló otra clasificación a la que llamó "El Gambito Siciliano".<sup>7</sup> Esta clasificación tiene las ventajas de que señala la acción sobre los canales, sobre los receptores adrenérgicos, muscarínicos y purinérgicos y sobre las bombas iónicas; sin embargo, no señala diferencias tisulares y sólo se refiere a tejidos sanos, no toma en cuenta la farmacodinamia y no señala si el antiarritmico actúa para prevenir o tratar una arritmia.

En las arritmias supraventriculares los mecanismos de producción son conocidos e identificables, se sabe cual es la vía afectada y cuáles son sus propiedades electrofisiológicas, y que además son normales, por lo cual la respuesta al fármaco es predecible al actuar sobre el parámetro vulnerable de un mecanismo mantenedor que casi siempre es el mismo, todo esto lleva a tomar decisiones terapéuticas casi siempre adecuadas y correctas.

En las arritmias ventriculares la situación es totalmente distinta; los mecanismos de producción son variables, los circuitos de re-entrada pequeños y difíciles de establecer, y comprenden teji-

do sano y enfermo; en algunas células la conducción o el automatismo pueden depender de la corriente de sodio y en otras de la de calcio; hay alteraciones en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo; los flujos sanguíneos son heterogéneos.

Todo ello hace que la indicación terapéutica sea muy difícil y que muchas veces puede ser incorrecta.

En la actualidad el clínico puede escoger de entre 30 a 90 fármacos antiarrítmicos en el mercado o en fase de experimentación; las decisiones se basan casi siempre en la experiencia, en la moda, en protocolos de investigación o en las clasificaciones y no en un conocimiento sólido. Aún con la utilización de la llamada medicina basada en evidencias, se puede, en el terreno que nos ocupa, cometer errores. El uso inapropiado de la estadística lleva a equivocaciones y a una mala información, cuando en ocasiones el juicio clínico es un procedimiento más confiable para evitar el error.<sup>8</sup> Ultimamente la atención se ha enfocado a arritmias ventriculares con anormalidades específicas de los canales, de origen hereditario por alteraciones genéticas, como los síndromes de QT largo, o el síndrome de Brugada, y que es posi-

ble sean la “Piedra de la Roseta”, que permita en el futuro aclarar muchos aspectos de este contexto.<sup>9</sup>

Recuérdese que de los antiarrítmicos en uso, sólo la amiodarona ha demostrado ser capaz de reducir la mortalidad en pacientes con infarto del miocardio<sup>10</sup> y mantener en ritmo sinusal a los pacientes que han sufrido fibrilación auricular<sup>11</sup> y que éste, es un fármaco que afecta a los canales de sodio, de calcio y de potasio, así como a los receptores alfa y beta adrenérgicos, por lo que está muy lejos de ser un bloqueador exclusivo de canales de potasio como a veces se pretende. Parecería que es el momento de reconsiderar la idea de bloquear o modificar un canal iónico único y específico en el corazón.

De cualquier modo el médico debe estar consciente que puede causar daño con sus acciones, que su única justificación es que ha estudiado todo lo que debe, que no ha sido negligente, ni superficial en el estudio y diagnóstico del paciente, y que no ha recurrido a la polifarmacia, prescribiendo gran cantidad de medicamentos en el intento de acertar con alguno de ellos y recordar el aforismo de Maimonides: “La medicina es el arte de medir riesgos”.

## Referencias

1. ZIPES DP: *A century of cardiac arrhythmias: in search of Jason's golden fleece*. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 959-965.
2. EXAIRE S, CÁRDENAS M, RÖTBERG T: *Intoxicación quinidínica*. Arch Inst Cardiol Mex 1967; 37: 321-329.
3. The cardiac arrhythmias suppression Trial (CAST) Investigators. *Preliminary reports: effect of encainide and flecainide on mortality and a randomized trial of arrhythmias suppression after myocardial infarction*. N Engl J Med 1989; 321: 406-412.
4. VEGA HA, FELIX R: *Fisiopatología de los canales iónicos sensibles a voltaje*. Avance y Perspectiva 2001; 20: 83-96.
5. ZIPES DP, WELLENS HJJ: *What have we learned about cardiac arrhythmias?* Circulation 2000; 102: IV52-IV57.
6. VOUCHAN WSM: *A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs*. J Clin Pharmacol 1984; 24: 129-147.
7. The Sicilian Gambit: New approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their ac-
8. tions on arrhythmogenic mechanisms. Circulation 1991; 84: 1831-1850.
9. COUMEL P, WILDE AAM: *Learning from mistakes: The case of clinical electrophysiology. A perspective of evidence-based rhythmology*. 9. Circulation 2001;104:845-847
10. ASENSIO EL, ALVAREZ MB, LOZANO ED, FARÍAS VA, BRUGADA RR, BRUGADA TP, BRUGADA JT: *Elevación del ST, bloqueo de rama derecha y muerte súbita: Síndrome de Brugada*. Arch Inst Cardiol Mex 2001; 70: 301-311.
11. *Amiodarone trials meta-analysis investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials*. Lancet 1997; 350: 1417-1424.
12. ROY D, TALAJIC M, DORIAN P: *Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators*. N Engl J Med 2000; 342: 913-920.

