

Fármacos para control de la frecuencia ventricular y fármacos no-antiarrítmicos en fibrilación auricular

Laura Leticia Rodríguez Chávez*

Resumen

Diversos fármacos son de gran ayuda para el control de la frecuencia ventricular en diferentes taquiarritmias, principalmente de la fibrilación auricular (FA). Desde hace varias décadas han venido utilizándose los betabloqueadores (β B) o los calcioantagonistas como monoterapia o como adyuvantes a un antiarrítmico para mantener una frecuencia ventricular aceptable. Por otro lado, en los últimos años se ha estudiado el fenómeno de remodelación auricular en la FA y a partir de este concepto se han empezado a utilizar otros fármacos para su tratamiento como son los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (BSRA): inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA) y bloqueadores del receptor 1 de angiotensina II (BRA). En este artículo se hablará de los beneficios del control de la frecuencia con el uso de β B y calcioantagonistas así como de los beneficios de los BSRA empleados en el proceso de remodelación auricular y la prevención de FA.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Betabloqueadores. Calcioantagonistas. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina.

Key words: Atrial fibrillation. Betablockers. Calcium channel blockers. Angiotensin receptor blockers.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia muy frecuente, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Su principal consecuencia son los eventos tromboembólicos que pueden ocasionar gran deterioro en la calidad de vida.¹ Existe una gran variedad de tratamientos que incluyen, además de la prevención de embolismos, el control del ritmo mediante el empleo de cardioversión farmacológica o eléctrica, fármacos an-

Summary

DRUGS FOR HEART RATE CONTROL AND NON-ANTIARRHYTHMIC DRUGS IN ATRIAL FIBRILLATION

Multiple drugs are helpful for rate control in different tachyarrhythmias, in particular atrial fibrillation (AF). Betablockers (β B) and calcium channel blockers have been used as monotherapy or as adjunctive therapy to antiarrhythmics for maintaining an acceptable ventricular rate. In recent years new concepts about auricular remodeling process as a consequence of AF has shown benefits with drugs as angiotensin-renin system blockers (ARSB) like angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB). In this article it will be reviewed the benefits of rate control in AF by using β B and calcium channel blockers and also the benefits in atrial remodeling process and the prevention of AF with ARSB drugs.

(Arch Cardiol Mex 2007; 77: S2, 54-58)

tiarrítmicos, y la ablación con radiofrecuencia. Por otra parte, se utiliza el control de la frecuencia mediante fármacos como los betabloqueadores (β B) y los calcioantagonistas. Se han hecho diferentes estudios para comparar el control del ritmo y el control de la frecuencia sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad en pacientes de edad avanzada. Cabe mencionar que diversos análisis costo-beneficio también se han inclinado a favor del control de la frecuencia.^{2,3}

* Cardióloga, Electrofisióloga, adscrita al Departamento de Consulta Externa del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Correspondencia: Dra. Laura Leticia Rodríguez Chávez. Departamento de Consulta Externa Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. (INCICH Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI Tlalpan 14080, México, D.F.).
Correo electrónico: lauraleticiar@yahoo.com

La FA es una arritmia muy compleja y se ha tratado de abordar todos los mecanismos que tienden a perpetuarla. Entre ellos está el proceso de remodelación auricular, para lo cual se han venido empleando inhibidores de la enzima convertora de angiotensina (IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) así como estatinas. La presente revisión tratará sobre los BB, calcioantagonistas y bloqueadores del sistema renina-angiotensina.

Calcioantagonistas

Los calcioantagonistas se sintetizaron en 1962 como vasodilatadores coronarios específicos.

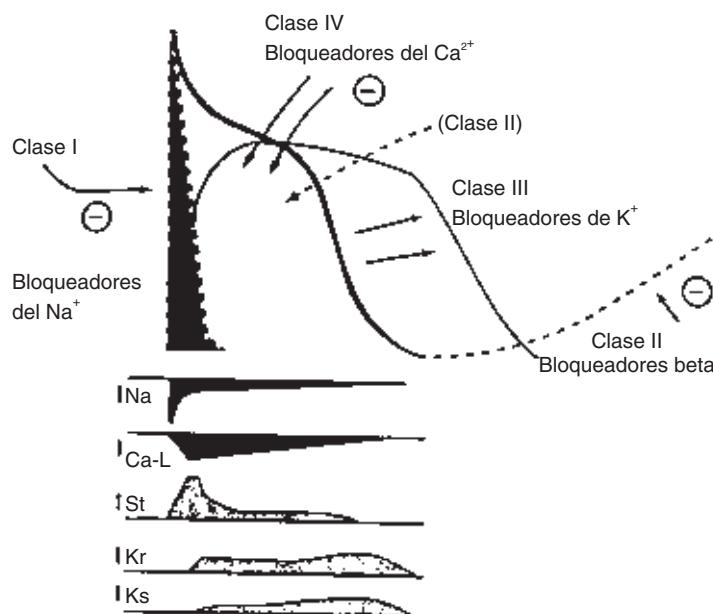


Fig. 1. Mecanismo de acción de los antiarrítmicos (AA). Los β B se consideran AA clase II, actúan sobre la fase IV del potencial de acción y cierran de manera indirecta los canales de Ca^{2+} . Los bloqueadores de Ca^{2+} se consideran clase IV, actúan en la fase 3 del potencial de acción. El verapamil y el diltiazem inhiben el flujo de entrada al canal de calcio que es más importante en el tejido nodal, sobre todo en el AV. En la parte inferior se muestran las principales corrientes iónicas: Ca-L, calcio de larga duración; st, salida transitoria; Kr, componente rápido de la corriente de potasio; Ks, componente lento. Modificado de: Opie. Fármacos en Cardiología. 5^a edición, 2002. McGraw-Hill.

Enlentecen la conducción en el nodo auriculoventricular (AV). Acortan la fase de meseta del potencial de acción en las fibras ventriculares y en las fibras de Purkinje asociadas con un efecto potente para abolir las postdepolarizaciones tempranas (Fig. 1). Se han descrito 3 tipos de respuesta con verapamil intravenoso en FA: 1) inhibición de la conducción AV con enlentecimiento de la frecuencia ventricular con un efecto corto; así que después de 30 minutos la frecuencia ventricular acelera gradualmente hasta que se comience una infusión; 2) regularización de la frecuencia ventricular en 25% de los pacientes; 3) reversión a ritmo sinusal en algunos pacientes con FA de reciente inicio.

La dosis del verapamil para modular la frecuencia ventricular va de 80 a 120 mg, 3 ó 4 veces al día o como alternativa una sola dosis de liberación prolongada de 240 a 480 mg/día. En cuanto al diltiazem también existen presentaciones de liberación prolongada de 90, 120, 180, 240 ó 300 mg al día.

Se puede utilizar en combinación con β B (Tabla I) o digoxina. Se ha demostrado que la digoxina reduce el incremento en la frecuencia cardíaca inducida por el ejercicio de un 3 a 8%; la combinación de digoxina con verapamil 240 mg en 29% y 23% con verapamil solo.⁴

Farshi, et al⁵ compararon 5 tratamientos: digoxina 0.25 mg, atenolol 50 mg y diltiazem 240 mg de liberación prolongada como monoterapia así como las combinaciones de digoxina + atenolol y digoxina + diltiazem para el control de frecuencia en pacientes con FA crónica tanto en reposo, como durante prueba de esfuerzo y durante Holter de 24 horas. Mostraron que no hubo diferencias significativas en las diferentes monoterapias; siendo la digoxina la menos efectiva y las combinaciones de digoxina + diltiazem o digoxina + atenolol las más eficaces.

En pacientes postcardioversión de FA, la terapia con calcioantagonistas no es efectiva para mantener el ritmo sinusal, sin embargo, en combinación con otros antiarrítmicos precardioversión

Tabla I. Efectos del verapamil (V), diltiazem (D) y betabloqueadores (β B) como monoterapia o combinados. Modificado de Opie. Fármacos en Cardiología. 5^a edición, 2002. McGraw-Hill.

Efectos en:	V o D	β B	+ V/D
Nodo SA	↓	↓↓	↓↓↓
Nodo AV	↓↓	↓	↓↓↓
Inotropismo	↓	↓↓	↓↓

pueden reducir el riesgo de recurrencia.^{6,7}

Betabloqueadores

Los β B también se sintetizaron en 1962 y son los fármacos cardiovasculares con más usos terapéuticos: en angina, hipertensión, etapa aguda del infarto y posterior al mismo. Actualmente tienen un papel muy importante en la reducción de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En la *Figura 2* se pueden observar los efectos antiarrítmicos de los β B. En cuanto a la FA, no tienen propiedades antifibrilatorias específicas pero su efecto relevante se debe a que enlentecen la conducción AV de manera que disminuyen la respuesta ventricular en reposo y con ejercicio.

Los β B no son efectivos en la cardioversión ni tampoco para mantener el ritmo postcardioversión de FA a menos de que se trate de un β B con propiedades de antiarrítmico clase III como el sotalol. No debe olvidarse que este fármaco prolonga el intervalo QT con el consecuente riesgo de presentar torsade de pointes de manera que se debe tomar ECG en cada consulta y por supuesto suspender este fármaco de llegar a detectarse QT largo.

También se han empleado como profilácticos para prevenir la FA posterior a cirugía cardíaca. Además, la administración profiláctica de β B como el atenolol en pacientes candidatos a cirugía no cardíaca reduce las complicaciones cardíacas del procedimiento.⁸

Si bien ya fue comentado que la potencia de los β B para el control de la frecuencia ventricular

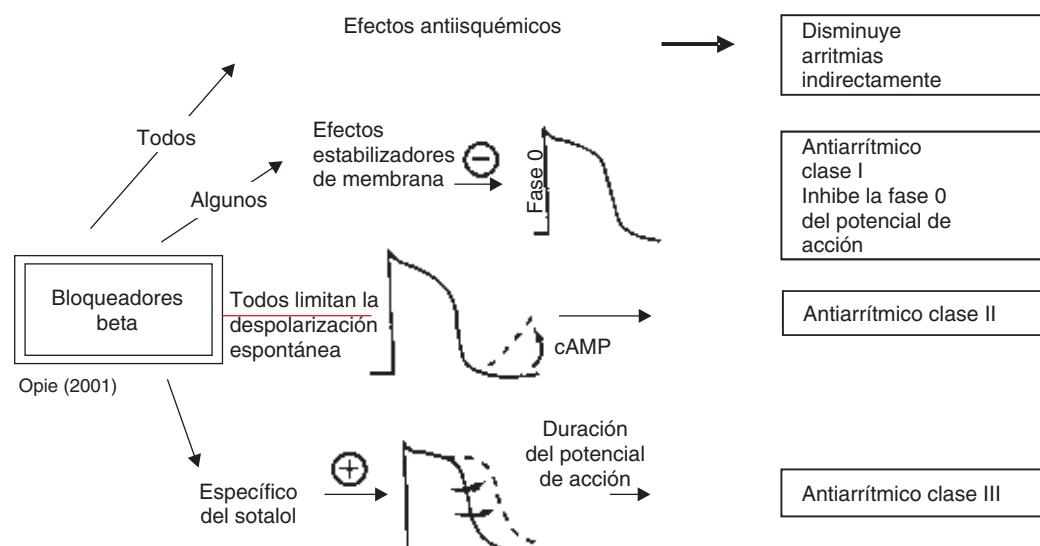


Fig. 2. Propiedades antiarrítmicas de los β B. Los efectos antiisquémicos reducen de manera indirecta la frecuencia de arritmias. Obsérvese que sólo el sotalol tiene además efectos antiarrítmicos de clase III. Modificado de Opie. Fármacos en Cardiología. 5^a edición, 2002. McGraw-Hill.

Tabla II. β B cardioselectivos y no cardioselectivos.

β B cardioselectivos	Selectividad β 1	Vida media (h)	β B no cardioselectivos	Vida media (h)
Acebutolol* [‡]	+	3-4	Nadolol	14-24
Atenolol	++	6-9	Pindolol*	3-4
Bisoprolol	++	9-12	Propranolol [‡]	3-4
Carvedilol [§]	±	7-10	Sotalol**	9-10
Esmolol	++	9 mins	Timolol	4-5
Metoprolol	++	3-4		

* actividad simpática intrínseca

[‡] efecto estabilizador de membrana

[§] alfa-bloqueo

** antiarrítmico clase III

media se incrementa al combinarlos con verapamil o diltiazem, se deberá tener particular cuidado en pacientes de edad avanzada por la frecuencia de enfermedad degenerativa del sistema de conducción que se puede poner de manifiesto al hacer esta combinación, sobre todo cuando se trata de un β B cardioselectivo (*Tabla II*). Por otra parte, en pacientes diabéticos que tomen hipoglucemiantes orales, deberá vigilarse la glucemia y preferir β B cardioselectivos, pues de otra manera se pueden presentar alteraciones metabólicas, incluyendo hipoglucemia.⁹

Bloqueadores del sistema renina angiotensina

Su mecanismo de acción en la FA es básicamente sobre el proceso de remodelación auricular. Nakashima y colaboradores¹⁰ demostraron que la angiotensina II contribuye a la remodelación atrial eléctrica. Existen 2 meta-análisis^{11,12} y ambos coinciden en que tanto los IECA como los BRA reducen el riesgo de presentar FA como se detallará más adelante.

Los IECA fueron sintetizados en 1977 y desde entonces han mostrado innumerables beneficios no sólo como fármacos antihipertensivos sino que constituyen un elemento fundamental en el tratamiento del infarto agudo del miocardio (IAM) y de la insuficiencia cardíaca. Los IECA juegan un papel muy importante en el proceso de remodelación.

Los BRA se han venido empleando desde 1997. Comparten la mayor parte de los efectos beneficios de los IECA con la ventaja que no producen algunos efectos secundarios.

En el meta-análisis de Healey, et al.¹² se revisaron todos los estudios aleatorizados, controlados, de IECA y BRA que tuvieran información sobre el desarrollo de FA. Se encontraron 11 estudios que incluyeron 56,308 pacientes: 4 con insuficiencia cardíaca, 3 con hipertensión, 2 en pacientes post-cardioversión de FA y 2 en pacientes post IAM. Tanto los IECA como los BRA

redujeron el riesgo relativo de FA en 28% ($p = 0.002$). La reducción de FA fue similar entre las 2 clases de fármacos (IECA 28%, $p = 0.001$; BRA 29%, $p = 0.00002$) y fue mayor en el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca. No hubo reducción significativa de la FA en pacientes con hipertensión (HAS) ($p = 0.4$) aunque un estudio encontró una reducción significativa del 29% en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda. Los autores concluyeron que el beneficio de los IECA y BRA parece estar limitado a los grupos de pacientes con disfunción sistólica o hipertrofia ventricular izquierda.

El estudio LIFE¹³ fue el que incluyó pacientes con HAS e hipertrofia ventricular izquierda por ECG y donde se demostró que el losartán previno la FA significativamente comparada con atenolol.

De los estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca Pedersen y colaboradores¹⁴ evaluaron pacientes con disfunción ventricular después de IAM y encontraron que el trandolapril redujo en 55% el riesgo de desarrollar FA. El estudio Val-HeFT¹⁵ demostró que el valsartán redujo el riesgo de FA en 33% ($p = 0.0002$) y por su parte el estudio CHARM¹⁶ mostró que en pacientes tratados con candesartán 6.5% desarrollaron FA *versus* 7.9% de aquéllos tratados con placebo ($p = 0.048$).

Conclusiones

Los β B y calcioantagonistas poseen propiedades muy útiles para el control de la frecuencia en FA, ya sea como monoterapia o bien asociados a digoxina, pues carecen de los efectos secundarios de los antiarrítmicos, con excepción del sotalol que además tiene propiedades de un antiarrítmico clase III. En los últimos años también se ha demostrado la eficacia de los BSRA para la prevención de la FA aunque parece estar limitado a pacientes con disfunción sistólica o con HAS e hipertrofia ventricular izquierda, casos en los que de por sí, está indicado el uso de estos fármacos.

Referencias

1. GREENLEE RT, VIDAILLET H: *Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation.* Curr Opin Cardiol 2005; 20: 7-14.
2. HAGENS VE, VERMEULEN KM, TENVERGERT EM, VAN VELDHUISEN DJ, BOSKER HA, ET AL: *RACE study group: Rate control is more cost-effective than rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation-results for the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study.* Eur Heart J 2004, 25: 1542-1549.
3. MARSHALL D, LEVY AR, VIDAILLET H, FENWICK E, SLEE A, ET AL: *Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation.* Ann Int Med 2004; 141: 653-661.
4. SINGH BN: *β-Blockers and calcium channel blockers as antiarrhythmic drugs.* Zipes, Jalife. Cardiac Electrophysiology. 4th edition 2004; 918-931.
5. FARSHI R, KISTNER D, SARMA JSM, LONGMATE JA, SINGH BN: *Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and exercise by five pharmacological regimens.* J Am Coll Cardiol 1999; 33: 304-310.
6. TIELEMAN RG, DE LANGEN C, VAN GELDER IC, DE KAM PJ, GRANJEAN J, ET AL: *Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria.* Circulation 1997; 95: 1945-1953.
7. SIMONE A, STABILE G, VITALE DF, TURCO P, ROTUNNO N, ET AL: *Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion.* J Am Coll Cardiol 1999; 34: 810-814.
8. MANGANO DT, LAYUNG EL, WALLACE A, TATEO I: *Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after non-cardiac surgery. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group.* N Engl J Med 1996; 335: 1713-1720.
9. DUNNE F, KENDALL MJ, MARTIN U: *Beta-blockers in the management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: is there a role?* Drugs 2001; 61: 1531-1533.
10. NAKASHIMA H, KUMAGAI K, URATA H, GONDO N, IDEISHI M, ET AL: *Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation.* Circulation 2000; 101: 2612-2617.
11. MADRID AH, PENG J, ZAMORA J, MARIN I, BERNAL E, ET AL: *The role of angiotensin receptor blockers and/or angiotensin converting enzyme inhibitors in the prevention of atrial fibrillation in patients with cardiovascular diseases: meta-analysis of randomized controlled trials.* Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27: 1405-1410.
12. HEALEY JS, BARANCHUK A, CRYSTAL E, MORILLO CA, GARFINKLE M, ET AL: *Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers.* J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1832-1839.
13. WACHTELL K, LEHTO M, GERDTS E, OLSEN M, HORNESTAM B, ET AL: *Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to Atenolol. LIFE study.* J Am Coll Cardiol 2005; 45: 712-719.
14. PEDERSEN OD, BAGGER H, KØBER L, TORP-PEDERSEN C: *Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction.* Circulation 1999; 100: 376-380.
15. MAGGIONI AP, LATINI R, CARSON PE, SINGH SN, BARLERA S, ET AL: *Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial Val-HeFT.* Am Heart J 2005; 149(3): 548-557.
16. DUCHARME A, SWEDBERG K, PFEFFER M, COEN-SOLAL A, GRANGER CB, ET AL: *Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program.* Am Heart J 2006; 151(5): 985-91.