

## Aproximación práctica a la prescripción de los fármacos antiarrítmicos

Enrique Asensio L,\* Jaime Galindo U,\* Arturo Orea T,\* René Narváez D,\* Joel Dorantes G,\* Lilia Castillo M,\* Verónica Rebollar G,\* Pablo Hernández R,\* Jorge Oseguera M\*

### RESUMEN

Las opciones de medicamentos para el tratamiento de las arritmias son variadas, pero a menudo los resultados no son los esperados ni por el médico ni por el paciente. Esto se debe, en muchas ocasiones, a que la elección del fármaco antiarrítmico no necesariamente es la más apropiada. De aquí que en múltiples casos sea válida la pregunta sobre si realmente funcionan estos medicamentos. La finalidad del presente trabajo es proporcionar información útil para seleccionar el agente antiarrítmico más apropiado a una situación determinada.

**Palabras clave:** arritmia, fármacos antiarrítmicos.

### ABSTRACT

There are several options of drugs to treat arrhythmias, but frequently results are not the expected by physicians nor by patients. This occurs because the choice of anti-arrhythmic drug is not the most adequate. Thus, in multiple cases it is valid to question: do these drugs really work? The aim of this paper is to give useful information to do the most proper choice of an anti-arrhythmic drug in a determined situation.

**Key words:** arrhythmia, anti-arrhythmic drugs.

**P**or lo regular el uso de fármacos antiarrítmicos se restringe a un número de especialistas que tienen contacto con enfermos que padecen determinados tipos de arritmias. Sin embargo, las características demográficas de las poblaciones han cambiado y ello lleva a que cada vez más personas se encuentren en riesgo de tener algún tipo de arritmia, que muchas veces debe tratar el internista, al menos de forma inicial, con medicamentos.

Las opciones de fármacos son variadas, pero muchas veces los resultados del tratamiento no son los esperados ni por el médico ni por el paciente. Esto se debe, en muchas ocasiones, a que la elección del fármaco antiarrítmico no necesariamente es la más apropiada.

De aquí que en múltiples casos sea válida la pregunta sobre si realmente funcionan estos medicamentos. La finalidad del presente trabajo es proporcionar información útil para seleccionar el agente antiarrítmico más apropiado a una situación determinada.

Antes de administrar un tratamiento se debe responder a varias preguntas, entre las que destacan si hay o no enfermedad cardiaca estructural, si la arritmia es atrial o ventricular y, no menos importante, ¿es necesario tratar la arritmia?

En el decenio de 1990 varios estudios multicéntricos (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*, CAST I y II)<sup>1,2</sup> mostraron que los antiarrítmicos clase IC aumentan la mortalidad de los pacientes en el periodo postinfarto. Despues los estudios EMIAT (*European Myocardial Infarct Amiodarone Trial*)<sup>3</sup> y CAMIAT (*Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial*)<sup>4</sup> encontraron que la amiodarona no aumenta la mortalidad. Por último, los estudios MADIT I y II (*Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial*)<sup>5,6</sup> mostraron que cuando se prescriben desfibriladores y amiodarona en conjunto hay reducción franca de la mortalidad, pero ésta depende del desfibrilador automático implantado (DAI) y no del medicamento. Esto nos regresa a la pre-

\* Clínica de arritmias, departamento de cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Enrique Asensio Lafuente. Clínica de arritmias y marcapasos, departamento de cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, México, DF, CP 14000, México. Tel./fax: (525) 5655-3306. E-mail: easensio@netvoice.com.mx  
Recibido: julio, 2006. Aceptado: septiembre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

gunta sobre si realmente tiene utilidad administrar antiarrítmicos. La respuesta es que estos fármacos tienen utilidad clara en determinadas circunstancias, aunque como cualquier otro tratamiento tienen limitaciones que deben complementarse con otras herramientas.

También se requiere considerar que las guías de tratamiento, aunque están diseñadas para eso, muchas veces simplifican las decisiones a tal punto que no se consideran otras opciones que pueden proporcionar al médico y paciente mejores perfiles de tolerancia y control de los síntomas. Aunque en la última edición de las guías de reanimación cardiopulmonar se han retomado recomendaciones previas, hasta el 2006 prácticamente todo uso de fármacos se ceña a la prescripción de amiodarona en las urgencias cardiovasculares.<sup>7,8</sup> En efecto, es tal vez el mejor fármaco disponible en este momento, pero no es el único, y es conveniente tenerlo en mente cuando la respuesta al tratamiento no es la esperada o deseada.

## SELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTIARRÍTMICO

Una forma sencilla de elegir la mejor opción es la que se basa en si el paciente tiene o no cardiopatía estructural. Cuando hay enfermedad estructural (cardiomiopatía, enfermedad valvular, enfermedades congénitas o cardiopatía isquémica) las opciones se reducen, porque en los estudios citados se ha comprobado que el único fármaco específicamente antiarrítmico que no aumenta la mortalidad es la amiodarona. Desde luego que estos pacientes pueden beneficiarse con el uso de digoxina,<sup>9-12</sup> por ejemplo para el control de la frecuencia en fibrilación auricular,<sup>13</sup> o de bloqueadores beta, que pueden ayudar a controlar la frecuencia cardiaca, la presencia de extrasístoles o algunas formas de taquicardias dependientes de catecolaminas.<sup>14-17</sup> Aunque la digital no mejora la supervivencia (en especial en los casos de insuficiencia cardiaca), mejora la calidad de vida.<sup>11-13</sup> Los bloqueadores beta han demostrado mejoría de la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca y tienen utilidad en muchas otras circunstancias.

Los pacientes sin enfermedad cardiaca estructural tienen muchas más opciones de tratamiento. Tradicionalmente los antiarrítmicos se han clasificado,

conforme la propuesta de Vaughan-Williams (VW), en cuatro grupos (cuadro 1).<sup>18</sup> Esta clasificación depende del efecto del fármaco sobre determinada corriente iónica.

**Cuadro 1.** Grupos de antiarrítmicos de acuerdo con la clasificación de Vaughan-Williams

Clase	Efecto	Repolarización	Ejemplos
IA	Bloquea los canales de Na ++	Prolonga	Quinidina, procainamida, disopiramida
IB	Bloquea los canales de Na +	Acorta	Lidocaína, fentotoina, mexiletina, tocaina
IC	Bloquea los canales de Na +++	No cambia	Flecainida, propafenona, moricizina
II	Bloquea los receptores beta	No cambia	Bloqueadores beta
III	Bloquea los canales de K	Prolonga ++	Amiodarona, sotalol, bretilio (¿clase III puros?)
IVA	Bloqueadores de los canales de Ca	No cambia	Verapamil, diltiazem
IVB	Bloqueadores de los canales abridores de K	No cambia	Adenosina, ATP
V	Bloqueadores de la bomba de Na-K	Prolonga	Digoxina, lantánsido C

En el decenio de 1990, un grupo europeo de expertos se reunió para revisar estas clasificaciones de antiarrítmicos a la luz de nuevos conocimientos sobre la fisiología de los canales y, en especial, sobre la fisiología de las arritmias. De ahí surgió el intento de aproximación racional al uso de estos fármacos que se conoce como el *Gambito Siciliano* (GC), que ha sido revisado en los últimos años.<sup>19,20</sup>

Hoy se sabe que existe estrecha relación entre la función de los canales iónicos y los diferentes mecanismos de generación de arritmias, que son esencialmente tres: la reentrada, el automatismo anormal y la actividad disparada.<sup>20,21</sup> Cada uno de ellos puede vincularse con el canal o grupo de canales, con corrientes iónicas o con ambos, como se ilustra en la figura 1,<sup>20</sup> en la que se aprecian también las corrientes sobre las que tienen

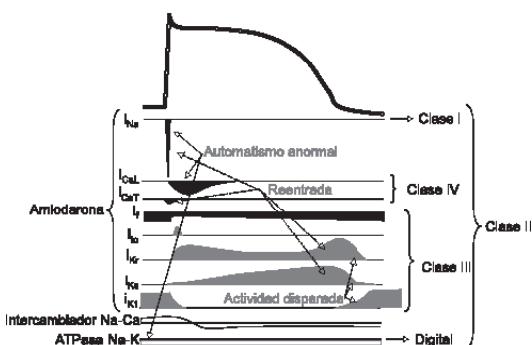


Figura 1. Corrientes iónicas, mecanismos de generación de arritmias y efectos de los antiarrítmicos.

efecto los diferentes grupos de antiarrítmicos.<sup>22,23</sup> La clasificación de VW se basa en el efecto de los fármacos sobre las diferentes corrientes, pero la propuesta del GC incorpora los mecanismos de generación de las arritmias y considera desde la fisiología de los canales hasta la del corazón completo. En la figura 2 (modificada de la referencia 20) se resumen los principales aspectos relacionados con la génesis de las arritmias. La importancia de conocer estos mecanismos, que pueden ser sustrato, disparadores o formas de sostener la arritmia, radica en que ello permite definir cuál es la mejor opción farmacológica en cada caso.

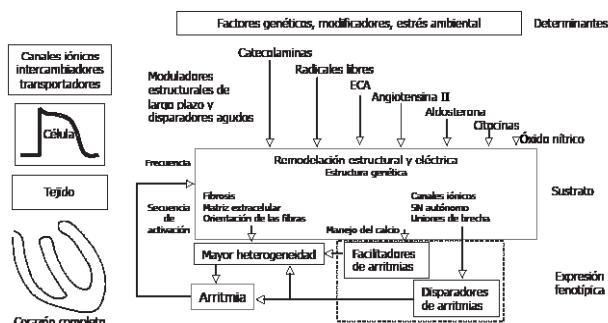


Figura 2. Factores que intervienen en la generación de las arritmias. (Adaptado de Members of the Sicilian Gambit, Circulation 2001;104:2865-73).

Al considerar un fármaco es necesario tomar en cuenta el mecanismo de generación de la arritmia a tratar, e incluir en la “ecuación” factores como la existencia de enfermedad cardíaca estructural, los medicamentos concomitantes que recibe el paciente y las posibles interacciones con los antiarrítmicos, y desde luego los efectos colaterales esperados en cada caso.<sup>20,24,25</sup> Muchas veces se necesita explicar al

paciente tanto los efectos benéficos como los colaterales que puede esperar con el medicamento.

En el cuadro 2 se resumen diferentes tipos de arritmias con su mecanismo de generación, el parámetro vulnerable y el fármaco tipo que puede ayudar para su control (modificado de la referencia 19).

El concepto de parámetro vulnerable es muy importante porque es el mecanismo sobre el que actuará el antiarrítmico para evitar o detener la arritmia. Por ejemplo, en las reentrantas por circuitos auriculoventriculares grandes está el parámetro “brecha excitable”, que es la distancia de tejido susceptible de ser estimulado que queda entre la cola y la cabeza del vector eléctrico de la reentrada. El tamaño del circuito de reentrada está determinado por los períodos de resistencia de los tejidos en que está ocurriendo, y ello determina también el tamaño de la brecha excitable. Cuando ésta es muy pequeña, y se administra un fármaco que la acorta más porque prolonga los períodos de resistencia, la cabeza del vector choca contra la cola, encuentra un tejido no estimulable y, por lo tanto, se detiene la arritmia.<sup>21,26</sup> También es más difícil activarla porque las diferencias entre los períodos de resistencia de las zonas de conducción lenta y rápida son muy pequeñas y las extrasístoles no encuentran espacios en los cuales provocar la reentrada.

Otro ejemplo son las arritmias por automatismo aumentado, en las que el parámetro vulnerable es hiperpolarización o despolarización en la fase cuatro del potencial de acción. Aquí se requiere modificar el voltaje negativo de la membrana y con ello evitar disparos anticipados porque el voltaje del potencial de acción alcanza antes el umbral de despolarización.<sup>20,21,26</sup>

Las arritmias por actividad disparada son las menos frecuentes, pero ocurren en condiciones como el síndrome de QT largo congénito o adquirido, que es mucho más frecuente. Se deben a que al final de la fase tres de la repolarización aparecen cambios en la polaridad de la membrana (oscilaciones en el voltaje), que al tener ya a la célula en periodo de resistencia relativo, la hacen susceptible de nueva despolarización cuando alcanzan el potencial de umbral.<sup>20,21,26</sup>

**Cuadro 2.** Resumen del Gambito Siciliano

Arritmia	Mecanismo	Parámetro vulnerable	Fármaco tipo
Taquicardia sinusal inapropiada	Automatismo normal aumentado	Disminución de la fase 4	Bloqueadores Bloqueadores de los canales de Na
Taquicardia automática auricular	Automatismo anormal	Hiperpolarización o despolarización en la fase 4	Agonistas M2 Bloqueadores de Na o de Ca
Idioventriculares acelerados	Actividad disparada	Despolarización de fase 4	Bloqueadores de Ca o Na
Taquicardia helicoidal	Actividad disparada PP tempranos	PP tempranos	$\beta$ -agonistas, vagolíticos, bloqueadores de Ca, Mg, bloqueadores $\beta$
Arritmias por digital	Pospotenciales tardíos	Sobrecarga de Ca o PP tardíos	Bloqueadores de Ca Bloqueadores de Na
TV automáticas	PP tardíos	Sobrecarga de Ca o PP tardíos	Bloqueadores $\beta$ Bloqueadores Ca, adenosina
Flúter auricular tipo I	Reentrada con brecha larga	Conducción y excitabilidad	Bloqueadores de Na (excepto IB)
WPW	Brecha excitable larga	Conducción y excitabilidad	Bloqueadores de Na (excepto IB)
TV monomórfica sostenida	Reentrada con brecha excitable larga	Conducción y excitabilidad	Bloqueadores de Na
Flúter atrial tipo II	Brecha excitable corta	Periodo de resistencia	Bloqueadores de los canales de K
Fibrilación auricular	Brecha excitable corta	Periodo de resistencia	Bloqueadores de los canales de K
WPW	Brecha excitable corta	Periodo de resistencia	Amiodarona, sotalol
TVMS y TVPS	Brecha excitable corta	Periodo de resistencia	Quinidina, procainamida, disopiramida
FV	Brecha excitable corta	Periodo de resistencia	Bretílio
TRN	Reentrada dependiente de Ca	Conducción y excitabilidad	Bloqueadores de Ca
TV sensible a verapamil	Reentrada dependiente de Ca	Conducción y excitabilidad	Bloqueadores de Ca

Adaptado de Task force of the working group on arrhythmias, European Society of Cardiology. Circulation 1991;84(4):1831-51.

## EJEMPLOS DE FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS COMÚNMENTE PRESCRITOS

La amiodarona es uno de los medicamentos más ampliamente prescritos en todos los contextos: consulta externa, urgencias prehospitalarias y hospitalarias, unidades de terapia intensiva y pisos de hospitalización. Este uso universal no es gratuito y en general se estima que es quizás el mejor antiarrítmico del que se dispone actualmente. Se trata de un medicamento cuyo efecto principal ocurre en los canales de potasio, y por ello se clasifica dentro del grupo III de VW, sin embargo también tiene efecto de clase I, bloqueo beta (clase II) y bloqueo de receptores de calcio (clase IV). Su efecto electrofisiológico consiste en prolongar los períodos de resistencia efectivos y la duración del potencial de acción, por lo que tiene múltiples

indicaciones en arritmias por reentrada (fibrilación y flúter auricular, Wolf-Parkinson-White [WPW], reentradas ventriculares en infarto agudo) y automatismo anormal (taquicardias automáticas auriculares y ventriculares por foco automático, aunque no es el fármaco de elección). Puede ser útil en algunas arritmias por actividad disparada, pero por ejemplo no lo ha sido en síndrome de Brugada.<sup>27-33</sup>

Quizás el mejor argumento en favor de la amiodarona es que es el único fármaco que ha demostrado no aumentar la mortalidad en presencia de cardiopatía estructural. Esto supone una ventaja evidente en contextos en los que no se puede hacer valoración cuidadosa de la función ventricular y se requiere tratar arritmias graves que pueden poner en riesgo la vida.

Sin embargo, también deben considerarse sus contraindicaciones y efectos colaterales si se pre-

tende administrar a largo plazo. Aunque la revisión profunda de la farmacología de estos agentes se sale de los objetivos de este trabajo, se mencionará rápidamente. Las principales contraindicaciones son disfunción de los nodos sinusal o auriculoventricular, e hipersensibilidad a la fórmula que contiene una molécula de yodo. Sus efectos colaterales más frecuentes incluyen elevación de las enzimas hepáticas, depósitos corneales, fotosensibilidad, neumonitis y fibrosis pulmonar, proarritmia o taquicardia helicoidal al momento de la impregnación y, aunque menos frecuente pero igualmente relevante, distiroidismo (hipo o hiper). Las interacciones medicamentosas también pueden aumentar sus efectos tóxicos.<sup>34,35</sup>

Disminuciones en las dosis crónicas permiten reducir, aunque no significativamente, la tasa de efectos indeseables, pero a menudo deben volverse a aumentar debido a nuevos episodios arrítmicos.<sup>34</sup>

La propafenona es un bloqueador de la corriente de entrada rápida de sodio y se encuentra entre los de clase IC porque no modifica la repolarización y sí prolonga la despolarización. Puede aumentar los intervalos PR y QRS en el electrocardiograma de superficie. Este tipo de medicamento se indica en algunas taquiarritmias ventriculares y en arritmias supraventriculares, como la fibrilación auricular o el flúter, y en algunas taquicardias automáticas y reentrada atrioventriculares (síndrome WPW).

Estos medicamentos no tienen utilidad *a priori* en enfermedades estructurales, pues como grupo, los de clase I aumentan la mortalidad de estos enfermos porque tienen franco efecto depresor miocárdico, a diferencia de la amiodarona que no lo tiene tan marcado. Hay estudios recientes que incluyen propafenona en casos selectos con enfermedad cardiaca estructural, con o sin dispositivos de resincronización ventricular/desfibrilación, y en ellos no hay diferencia significativa en la mortalidad; sin embargo, se requiere más información al respecto.

De nuevo, las contraindicaciones son disfunción del nodo sinusal, bloqueos de conducción atrioventriculares e intraventriculares, y asma. Como ya se mencionó, uno de sus efectos colaterales es la disminución del inotropismo y con ello de la función sistólica, además de efectos proarrítmicos (como todos los antiarrítmicos).

Los efectos colaterales más frecuentes son de índole digestiva y cefaleas.<sup>27,36-40</sup>

Otro fármaco de clase IC que se prescribe, aunque menos a menudo, es la flecainida. También tiene efecto de bloqueo sobre los canales de sodio y se indica en fibrilación auricular, WPW y algunas taquicardias ventriculares que pueden ser mortales. Si hay bloqueos de conducción, disfunción sinusal y fracciones de expulsión bajas está contraindicado. En este último caso además tiene efecto proarrítmico muy evidente, de hecho, el CAST II, estudio multicéntrico en el que se determinó la peligrosidad de los fármacos antiarrítmicos para pacientes dentro del periodo postinfarto de miocardio, se llevó a cabo con flecainida y moricizina.

Otra posible complicación de su empleo es la conversión de la fibrilación auricular en flúter auricular, con conducción 1:1, situación que puede inestabilizar a los pacientes. Otros efectos colaterales incluyen alteraciones gastrointestinales, visión borrosa, mareos, parestesias y temblores.<sup>27,41-43</sup>

Los bloqueadores beta son fármacos con efecto sobre los receptores adrenérgicos de la membrana, por lo que afectan a las proteínas Gs y sus efectos son más generalizados: prolongan y homogenizan los períodos de resistencia, prolongan la despolarización y tienen efecto sobre el automatismo. Por esto son útiles en arritmias por reentrada, en algunas por focos automáticos y, como modifican los períodos de resistencia, pueden prevenir ciertas taquicardias ventriculares relacionadas con el síndrome de QT largo, por ejemplo.

También se contraindican cuando hay bloqueos de conducción o disfunción del nodo sinusal. Tienen efectos colaterales que pueden ir desde trastornos gastrointestinales hasta hipertrigliceridemia o disfunción eréctil. Su efecto proarrítmico favorece las arritmias lentas. Su perfil es más inocuo que el de otros antiarrítmicos y además tiene otros efectos benéficos como el control de la tensión arterial, disminución de la hipertrofia ventricular y otros bien conocidos.<sup>27,44</sup>

## CONCLUSIONES

Las arritmias no son todas iguales; sin embargo, algunas de ellas comparten los mecanismos fisiopatológicos y terapéuticos.

tológicos de su aparición. Es importante distinguir entre arritmias supraventriculares y ventriculares, por las implicaciones que esto tiene desde el punto de vista de la enfermedad subyacente y las opciones de tratamiento que hay.

Todas las arritmias deben evaluarse con cuidado y tener seguimiento, ya que la mayor parte debe recibir alguna forma de tratamiento, y no siempre la amiodarona es el medicamento idóneo. Como se menciona a lo largo del trabajo, es necesario evaluar el tipo de arritmia a tratar desde el punto de vista de su mecanismo, para definir el tipo de medicamento que debe prescribirse. Esto supone también la discusión con el enfermo sobre lo que puede esperar del tratamiento desde el punto de vista de resultados y de efectos colaterales, porque hay pacientes en los que el medicamento no será suficiente para controlar su problema. En muchos enfermos el fármaco puede utilizarse como puente para llegar a procedimientos que eliminarán de manera definitiva la arritmia, como los procedimientos de ablación con diferentes fuentes de energía (radiofrecuencia, crioterapia, microondas). Aunque éstos también tienen sus limitaciones, riesgos y complicaciones, hoy en día son una forma bastante segura de eliminar las taquicardias, con tasas de éxito elevadas y recidivas bajas, aunque variables según el tipo de arritmia.

Otra opción es la combinación de dispositivos de estimulación o desfibrilación (marcapasos o DAI) con medicamentos, lo que ha demostrado mejor control de las arritmias en condiciones específicas como la insuficiencia cardiaca con taquiarritmias ventriculares o la propia enfermedad del nodo sinusal, que en ocasiones se manifestará con ritmos lentos que requieren estimulación eléctrica cardiaca, y otras con arritmias rápidas como la fibrilación o las taquicardias auriculares.

La selección del fármaco idóneo puede ser muy complicada o muy sencilla, y es importante que el internista conozca las posibilidades de interacciones y los efectos secundarios de los medicamentos que a menudo se administran para poder hacer una aproximación racional a la prescripción de los fármacos antiarrítmicos, tanto desde el punto de vista del objetivo terapéutico, como del de la prevención de otras complicaciones.

## REFERENCIAS

1. The CAST investigators. Preliminary report. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
2. Epstein A, Bigger T, Wyse G, Romhilt W, et al. Events in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST): mortality in the entire population enrolled. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:14-9.
3. Camm J, Julian D, Janse G. The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT). *Am J Cardiol* 1993;72:95F-98F.
4. Cairns J, Connolly S, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997;349:675-82.
5. Moss A. Background, outcome and clinical implications of the multicenter automatic defibrillator implantation trial (MADIT). *Am J Cardiol* 1997;80(5B):28F-32F.
6. Gold R. Primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter defibrillators: lessons learned from MADIT and MUSTT. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(11):1981-5.
7. Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. An international consensus on science. The American Heart Association in collaboration with the International Committee on Resuscitation (ILCOR). *Circulation* 2000;102(suppl):I1-384.
8. Guidelines 2005 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. An international consensus on science. The American Heart Association in collaboration with the International Committee on Resuscitation (ILCOR). *Circulation* 2005;112:IV1-211.
9. Dec G. Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. *Med Clin North Am* 2003;87(2):317-37.
10. Lader E, Egan D, Hunsberger S, Grag R, et al. The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure. *J Card Fail* 2003;9(1):4-12.
11. Rich M, McSherry F, Williford W, Yusuf S. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *J Am Coll Cardiol*, 2001;38(3):806-13.
12. See S, Bruno P. Digoxin increases mortality among women with congestive heart failure. *J Fam Pract* 2003;52(2):106-11.
13. Borian G, Biffi M, Diemberger I, Martignani C, et al. Rate control in atrial fibrillation: choice of treatment and assessment of efficacy. *Drugs* 2003;63(14):1489-509.
14. Shibata M, Flather M, Wang D. Systematic review of the impact of beta-blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(3):351-7.
15. Packer M. Current role of beta-adrenergic blockers in the management of chronic heart failure. *Am J Med* 2001;110(suppl7A):81S-94S.
16. Crespo M, Paniagua M. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca severa o refractaria. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(9):869-83.
17. Jafri S. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in heart failure. *Heart Fail Rev* 2004;9(2):115-21.
18. Vaughan-Williams E. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol* 1984;24:129-47.
19. Task force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: the Sicilian Gambit: a new

- approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991;84:1831-51.
20. Members of the Sicilian Gambit new approaches to antiarrhythmic therapy. Emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias. *Eur Heart J* 2001;(22):2148-63.
  21. Fogoros R. *Electrophysiologic testing*. 2<sup>nd</sup> ed. Toronto: Blackwell Science, 1995.
  22. Langan M. The impact of recent ion channel science on the development and use of antiarrhythmic drugs. *Curr Cardiol Rep* 1999;1(4):302-7.
  23. Katz A. The cardiac action potential. In: Katz A. editor. *Physiology of the heart*, 3<sup>rd</sup> ed. Chicago: Lippincott Williams and Wilkins, 2001;pp:478-516.
  24. Ogawa S. Differences in selection criteria for antiarrhythmic drugs in Japan and the US. *Intern Med* 2004;43(2):161-2.
  25. Sanguinetti M, Bennett P. Antiarrhythmic drug target choices and screening. *Circ Res* 2003;93(6):491-9.
  26. Peters N, Cabo C, Wit A. Arrhythmogenic mechanisms: automaticity, triggered activity and reentry. In: Zipes D, Jalife J. editors. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000;pp:345-55.
  27. Marcus F, Opie L. Agentes antiarrítmicos. En: Opie L. editor. *Fármacos en cardiología*. 4<sup>a</sup> ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1995;pp:223-66.
  28. Podrid P. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995;122(9):689-700.
  29. Freedman M, Somberg J. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991;31(11):1061-9.
  30. Yin Y, Perret G, Nicolas P, Vassy R, et al. *In vivo* effects of amiodarone on beta-adrenoceptor density and heart rate require thyroid hormones. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(4):541-5.
  31. Lubic S, Nguyen K, Dave B, Giacomini J. Antiarrhythmic agent amiodarone possesses calcium channel blocker properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(5):707-14.
  32. Burckhardt D. Clinical efficacy of long term treatment with amiodarone for life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(suppl2):S59-62.
  33. Asensio E, Álvarez B, Lozano E, Farías A, et al. Bloqueo de rama derecha, elevación del ST y muerte súbita: síndrome de Brugada. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000;70(3):301-11.
  34. Stelfox H, Ahmed S, Fiskio J, Bates D. Monitoring amiodarone's toxicities: recommendations, evidence and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(1):110-22.
  35. Ott M, Khoor A, Leventhal J, Paterick T, et al. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. *Chest* 2003;123(2):646-51.
  36. Barbey J. Clinical pharmacology and beta-blocking efficacy of propafenone. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17(suppl6):S41-3.
  37. Koller B, Franz M. New classification of moricizine and propafenone based on electrophysiologic and electrocardiographic data from isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(5):753-60.
  38. Zaza A, Malfatto G, Schwartz P. Diverse electrophysiologic effects of propafenone and flecainide in canine purkinje fibres: implications for antiarrhythmic drug classification. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269(1):336-43.
  39. Tamargo J. Propafenone slows conduction and produces non-uniform recovery of excitability between purkinje and ventricular muscle fibers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(2):203-7.
  40. Naccarelli G, Wolbrette D, Khan M, Bhatta L, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003;91(6A):15D-26D.
  41. Kidwell G, González M. Effects of flecainide and D-sotalol on myocardial conduction and refractoriness: relation to antiarrhythmic and proarrhythmic drug effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21(4):621-32.
  42. Nitta J, Sunami A, Maruno F, Hiraoka M. States and sites of action of flecainide on guinea-pig cardiac sodium channels. *Eur J Pharmacol* 1992;214(2-3):191-7.
  43. Boriani G, Capucci A, Strocchi E, Calliva R, et al. Flecainide acetate: concentration response relationships for antiarrhythmic and electrocardiographic effects. *Int J Clin Pharmacol Res* 1993;13(4):211-9.
  44. Opie L, Sonnenblick-Frishman W, Thadani U. Agentes de bloqueo beta. En: Opie L, editor. *Fármacos en cardiología*. 4<sup>a</sup> ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1995;pp:1-32.

## Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.

Continúan las mejoras de la página web del CMIM, ampliando y actualizando la información contenida para beneficio de todos los socios.

Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente a nuestra dirección

[www.cmim.org](http://www.cmim.org)