

Efecto electromecánico de los antiarrítmicos clase Ic durante el tratamiento de arritmias auriculares en cardiopatías congénitas

Electromechanical effect of Ic class antiarrhythmic drugs during the treatment of atrial arrhythmias in congenital heart diseases

Michel Cabrera Ortega,^I Dunia Bárbara Benítez Ramos,^{II} Adel Eladio González Morejón,^{III} Giselle Serrano Ricardo^{III}

^ISección de Arritmia y Estimulación Cardíaca. Cardiocentro Pediátrico "William Soler". La Habana, Cuba.

^{II}Servicio Clínico de Cardiología. Cardiocentro Pediátrico "William Soler". La Habana, Cuba.

^{III}Departamento de Ecocardiografía. Cardiocentro Pediátrico "William Soler". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: los fármacos antiarrítmicos son la primera línea de tratamiento para el control de las taquiarritmias en el paciente pediátrico. La terapéutica con drogas clase Ic en los pacientes con cardiopatías congénitas ha sido limitada, por los reportes que demostraron incremento de la mortalidad en los sujetos con cardiopatías estructurales.

Objetivo: valorar el efecto de los antiarrítmicos clase Ic sobre los fenómenos electromecánicos cardíacos en los niños con cardiopatías congénitas con arritmias auriculares.

Métodos: se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal y prospectivo en los pacientes con cardiopatías congénitas que desarrollaron arritmias auriculares, tratados con antiarrítmicos clase Ic en el Cardiocentro Pediátrico "William Soler". Se analizaron variables electrocardiográficas, así como estimación de la función sistodiastólica mediante el ecocardiograma.

Resultados: fueron evaluados 46 pacientes, 25 tratados con flecainida (grupo I) y 21 con propafenona (grupo II) durante $4,57 \pm 0,86$ años. La taquicardia por reentrada intraatrial fue la arritmia de mayor incidencia (58,69 %), mientras que, la tetralogía de Fallot, el defecto cardíaco más común (36,9 %). Las variables electrocardiográficas no sufrieron variaciones nítidas durante el seguimiento. El análisis comparativo intragrupal demostró la preservación de la función sistólica en la totalidad de los sujetos (I, $p = 0,275$; II, $p = 0,262$). Comportamiento análogo exhibió la función diastólica, expresada en el índice de Tei (I, $p = 0,244$; II, $p = 0,286$).

Conclusiones: la utilización de antiarrítmicos clase Ic en los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas no se asocia a largo plazo con alteraciones electrocardiográficas significativas ni compromiso de la función sistodiastólica, por lo que se recomienda su uso en esta población.

Palabras clave: antiarrítmicos; arritmias auriculares; cardiopatías congénitas; función ventricular; electrocardiograma.

ABSTRACT

Introduction: antiarrhythmic drugs are the first line of treatment for the control of tachyarrhythmias in pediatric patients. Therapy with Ic class drugs in patients with congenital heart disease has been limited, mainly due to reports that showed an increase in mortality in patients with structural heart disease.

Objective: to assess the effect of Ic class antiarrhythmic drugs on cardiac electro-mechanical phenomena in children with congenital heart disease with atrial arrhythmias.

Methods: an analytical, observational, longitudinal and prospective study was performed in patients with congenital heart diseases who developed atrial arrhythmias treated with Ic class antiarrhythmic drugs in "William Soler" Pediatric Cardiocenter. Electrocardiographic variables were analyzed, as well as the estimation of systo-diastolic function by echocardiography.

Results: 46 patients were evaluated, 25 treated with flecainide (group I) and 21 with propafenone (group II) during 4.57 ± 0.86 years. The intra-atrial reentrant tachycardia was the arrhythmia with the highest incidence (58.69 %); while tetralogy of Fallot was the most common cardiac defect (36.9 %). The electrocardiographic variables did not undergo sharp variations during the follow-up. The intergroup comparative analysis showed the preservation of systolic function in all subjects (I, $p = 0.275$; II, $p = 0.262$). Analogous behavior showed diastolic function, that was expressed in the Tei index (I, $p = 0.244$; II, $p = 0.286$).

Conclusions: the use of Ic class antiarrhythmic drugs in pediatric patients with congenital heart disease is not associated in the long term with significant electrocardiographic alterations or compromise of systo-diastolic function, so its use is recommended in this population.

Keywords: antiarrhythmic drugs; atrial arrhythmias; congenital heart disease; ventricular function; electrocardiogram.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la farmacoterapia antiarrítmica consiste en contrarrestar los mecanismos básicos por los que se generan las arritmias cardíacas: supresión de la actividad automática anormal, o al menos, bloqueo de los impulsos así generados, modificación del proceso de conducción de impulsos alterados en las áreas de daño miocárdico, para así evitar la excitación reentrante y la homogeneidad eléctrica. Lo ideal sería actuar sobre el tejido despolarizado o enfermo, pero sin afectar el tejido normal desde el punto de vista electrofisiológico. La utilidad de este propósito consiste en reducir el riesgo de producir efectos arritmogénicos paradójicos que acompañan a la acción de estas drogas. Dentro de los fármacos antiarrítmicos se encuentran los de clase Ic (flecainida, propafenona), los cuales son eficaces en la profilaxis y tratamiento de taquicardias supraventriculares de tipo fibrilación auricular, taquicardia auricular, taquicardia por reentrada intranodal y las mediadas por vías accesorias, así como en las taquiarritmias ventriculares. Sin embargo, el estudio *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial* (CAST) demostró que la flecainida aumenta la mortalidad en pacientes con infarto del miocardio previo y arritmias ventriculares sintomáticas.¹ A su vez, el estudio *The Cardiac Arrest Study Hamburg* (CASH) demostró que la propafenona aumenta la mortalidad total y la reaparición de paros cardíacos en pacientes con historia previa de fibrilación ventricular y/o muerte súbita (MS).² Basados en estos resultados y en la capacidad de deprimir la contractilidad, y por ende, la función ventricular, su uso se ha limitado a pacientes con corazón estructuralmente sano.

Las arritmias auriculares (AA) constituyen una de las principales morbilidades que se manifiestan a largo plazo tras la corrección de defectos cardíacos congénitos. Aunque la incidencia varía en dependencia de la cardiopatía, técnica quirúrgica y el tiempo de seguimiento, se estima que 15 a 60 % de los cardiópatas corregidos presentan el trastorno.^{3,4} A pesar de los resultados favorables de las terapias ablativas en la población pediátrica,⁵⁻⁷ aún los fármacos antiarrítmicos son la primera línea de tratamiento para el control de las AA. La presencia de anomalías venosas, lesiones residuales y la complejidad de los sustratos anatómicos en los pacientes con cardiopatías congénitas, limitan la utilización de las técnicas de ablación en estos sujetos, lo que acarrea la exposición prolongada y el riesgo de presentar los efectos adversos de estas drogas.

Basado en los resultados de las investigaciones realizadas en la población adulta y la escasez de estudios pediátricos que evalúen los efectos a largo plazo de los antiarrítmicos clase Ic en los pacientes con cardiopatía estructural, nos decidimos a realizar esta investigación, con el objetivo de valorar el efecto de los antiarrítmicos clase Ic sobre los fenómenos electro-mecánicos cardíacos en los pacientes con cardiopatías congénitas con AA.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal y prospectivo, en el periodo comprendido de enero de 2010 a enero de 2016. La población objeto de estudio fueron los pacientes atendidos en el Cardiocentro Pediátrico "William Soler", corregidos de cardiopatías congénitas, que desarrollaron AA, tomándose como muestra a los que se les indicaron fármacos antiarrítmicos clase Ic para la prevención de las recidivas (n= 46). Los criterios de inclusión fueron aquellos corregidos de cardiopatías congénitas, que a largo plazo presentaron trastornos del ritmo documentados electrocardiográficamente, y con un seguimiento mayor a un año.

Se excluyeron los pacientes que presentaron AA como parte del síndrome bradicardia-taquicardia, los que requirieron la utilización de terapia antiarrítmica combinada para el control de las recidivas, así como los sujetos con disfunción ventricular asociada.

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente antes de prescribir el tratamiento antiarrítmico y durante el seguimiento. Se realizó evaluación electrocardiográfica de 12 derivaciones en el momento del trastorno del ritmo, antes de la prescripción del fármaco, al mes de la indicación y de manera rutinaria cada 4 meses durante el periodo de la investigación. La valoración ecocardiográfica se realizó previo a la terapéutica, y luego, con una consecutividad bianual hasta el término del estudio. La elección del antiarrítmico se realizó de acuerdo con los protocolos del servicio establecidos, que, sobretodo, tienen en cuenta el tipo de AA. Se evaluaron diferentes variables clínicas: edad, sexo, cardiopatía y fármaco antiarrítmico; electrocardiográficas: tipo de arritmia, dispersión de P (Pd), PR, QRS, QTc, T *peak-T end* (Tp-Te); ecocardiográficas: fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), fracción de acortamiento (FAC), onda S', onda E', onda A', y el índice de función miocárdica o Tei por *doppler* tisular. Para la obtención de la información se elaboró una planilla de datos, y un especialista no vinculado con la investigación realizó la recepción cifrada y el procesamiento de la información obtenida, según las condiciones necesarias para un estudio ciego por terceros.

La información contenida en la base de datos configurada se procesó con el paquete estadístico SPSS® versión 15 y por el programa Medcalc® versión 12. Para el análisis estadístico de las variables cualitativas se empleó la prueba no paramétrica de χ^2 de Pearson. Si la frecuencia esperada fue menor de 5, se utilizó la prueba exacta de Fisher. Después de haber verificado que las variables cuantitativas cumplían la hipótesis de normalidad, se empleó la prueba paramétrica t de Student, para evaluar el grado de diferenciación entre las medias calculadas de dos poblaciones, o de una población y una muestra independientes; cuando las distribuciones no cumplieron esa condición el análisis se llevó a cabo con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se consideró significativo todo valor de $p \leq 0,05$ para el estadígrafo asociado a la prueba.

Para realizar esta investigación se contó con la autorización de la dirección del Cardiocentro y la aprobación del Consejo Científico y del Comité de Ética del centro. Los padres o tutores legales firmaron el consentimiento informado para participar en la investigación.

RESULTADOS

La población objeto de estudio fue constituida por 46 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, evaluados durante $4,57 \pm 0,86$ años. Con respecto al fármaco antiarrítmico, los enfermos fueron distribuidos en dos grupos, el grupo I (tratados con flecaínida) con 25 individuos, y el grupo II (tratados con propafenona) con 21 sujetos.

La tabla 1 refleja que los grupos resultaron homogéneos en relación con la edad (I $17 \pm 4,25$ años; II $18 \pm 6,15$ años). La distribución genérica resultó equilibrada, al exhibir ligero predominio del sexo masculino en ambos grupos (I, 56 %; II, 57,14 %). Los defectos cardíacos más comunes en los dos conjuntos fue la tetralogía de Fallot (9 enfermos en el grupo I [36 %] y 8 en el grupo II [38,10 %]), seguido de la comunicación interauricular (8 sujetos en el grupo I [32 %] y 6 en el grupo II [28,57 %]). Más de la mitad de los pacientes presentaron taquicardia por reentrada intraatrial en los dos grupos que conformaron el estudio (60 % en el grupo I y 57,15 % en el grupo II).

Tabla 1. Características clínicas del grupo de estudio

Variable	Grupo I n= 25	Grupo II n= 21	p
Edad (en años) [‡]	17 (4,25)	18 (6,15)	0,519
Sexo (masc/fem)	14/11	12/9	0,483
Tiempo de seguimiento (en años) [‡]	4,64 (1,91)	5,09 (0,64)	0,306
Cardiopatía congénita [∞]			
Tetralogía de Fallot	9 (36)	8 (38,10)	0,502
Comunicación interauricular	8 (32)	6 (28,57)	0,328
Comunicación interventricular	3 (12)	1 (4,76)	0,282
Enfermedad de Ebstein	3 (12)	3 (14,29)	0,667
Drenaje anómalo de venas pulmonares	1 (4)	2 (9,52)	0,647
Defecto de septación auriculoventricular	1 (4)	1 (4,76)	0,691
Taquiarritmia [∞]			
Fibrilación auricular	2 (8)	2 (9,52)	0,615
Taquicardia por reentrada intraatrial	15 (60)	12 (57,15)	0,329
Taquicardia auricular unifocal	7 (28)	6 (28,57)	0,643
Taquicardia auricular multifocal	1 (4)	1 (4,76)	0,691

[‡]Media y desviación estándar; [∞]No. y por ciento.

En la [tabla 2](#) se muestra el comportamiento de las variables electrocardiográficas. El intervalo PR no presentó variaciones significativas en ninguno de los grupos, al compararse los valores antes del tratamiento farmacológico y en el último seguimiento (I, $p = 0,206$; II, $p = 0,369$). De igual manera, la contrastación realizada respecto a la Pd no mostró importante connotación (I, $54 \pm 9,71$ milisegundos [ms] vs. $52 \pm 8,15$ ms; $p = 0,434$; II, $52,82 \pm 10,23$ ms vs. $49 \pm 9,56$ ms; $p = 0,248$), sin embargo es de resaltar que la totalidad de los pacientes presentaban valores prolongados de esta variable eléctrica. La comparación de las cifras de anchura del QRS previo al uso de antiarrítmicos (I, $120 \pm 12,65$ ms; II, $124 \pm 9,63$ ms), y en la última evaluación (I, $122 \pm 14,17$ ms; II, $127 \pm 11,46$ ms) no reflejaron diferencias nítidas. Resultados homogéneos muestran las variables intervalo QTc (I, $p = 0,361$; II, $p = 0,232$) y Tp-Te (I, $p = 0,164$; II, $p = 0,127$).

Tabla 2. Evaluación electrocardiográfica durante el seguimiento

Variable	Grupo I		p	Grupo II		p
	Antes	Último seguimiento		Antes	Último seguimiento	
PR [‡]	146 (10,65)	150 (10,38)	0,206	148 (10,64)	151 (10,76)	0,369
Dispersión P [‡]	54 (9,71)	52 (8,15)	0,434	52,82 (10,23)	49 (9,56)	0,248
QRS [‡]	120 (12,65)	122 (14,17)	0,601	124 (9,63)	127 (11,46)	0,363
QTc [‡]	397 (18,29)	402 (20,06)	0,361	393 (17,95)	400 (19,43)	0,232
Tp-Te [‡]	55 (3,84)	57 (5,95)	0,164	57 (4,15)	59,28 (5,27)	0,127

[‡]Media y desviación estándar;

Tp-Te: T *peak*-T *end*.

La evaluación de la función sistólica ventricular izquierda puede ser observada en la [figura 1](#). En relación con la FEVI, el análisis comparativo intragrupal demostró la preservación de la función sistólica en la totalidad de los sujetos (I, $p=0,275$; II, $p=0,262$). Situación análoga se aprecia respecto a la FAC, al no arrojar diferencias sustanciales la contrastación de los valores basales (I, $37,21\pm1,48\%$; II, $37,39\pm0,94\%$), frente a los obtenidos durante la terapéutica antiarrítmica (I, $36,82\pm0,89\%$; II, $36,89\pm1,24\%$).

La cuantificación del llenado ventricular mediante caracterización tisular se expone en la [figura 2](#). Se demuestra que, tanto los individuos tratados con flecainida como los sometidos a tratamiento con propafenona, no experimentaron detrimento de la función diastólica, expresada en la estimación del índice de Tei (I, $p=0,244$; II, $p=0,286$).

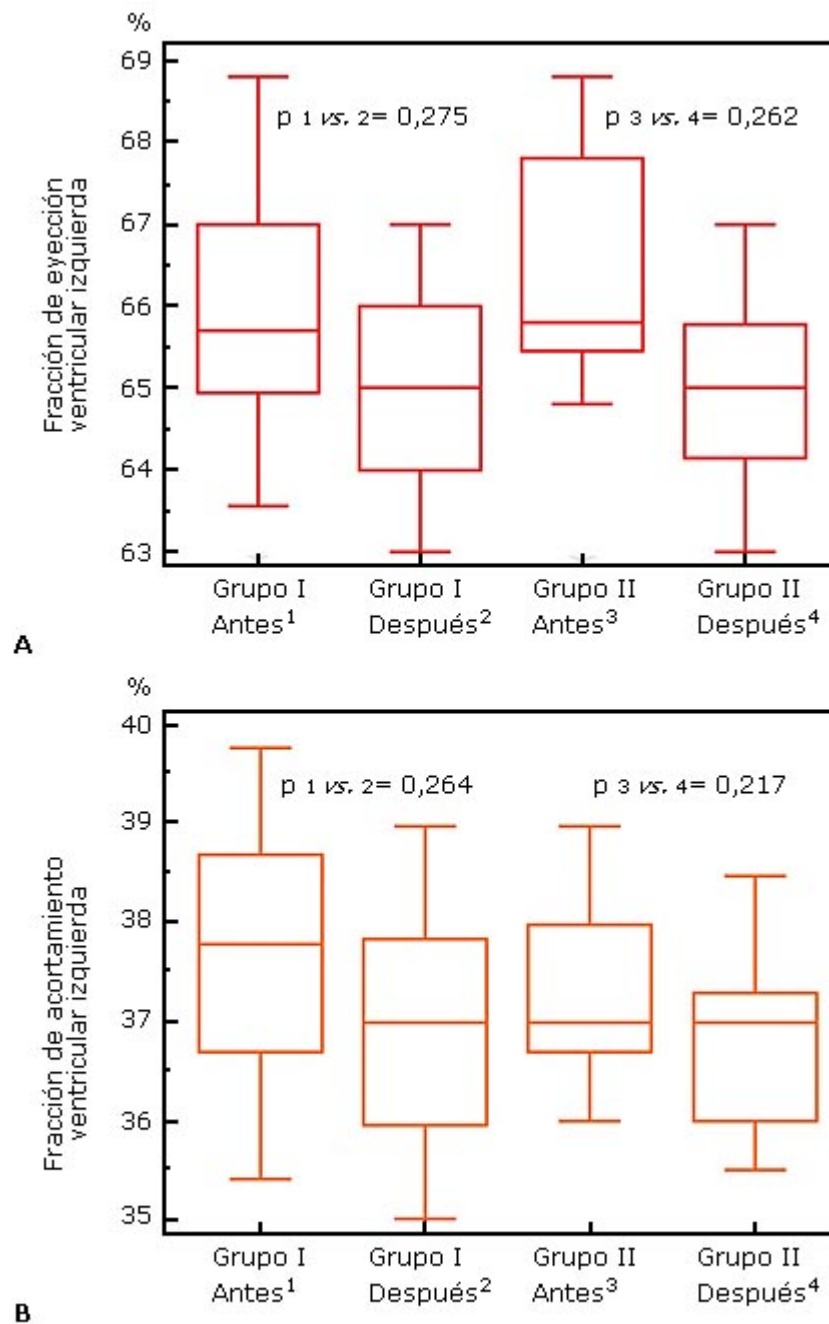


Fig. 1 A y B. Evaluación de la función sistólica antes y después de la terapia antiarrítmica mediante: fracción de eyección ventricular izquierda (A), y fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (B).

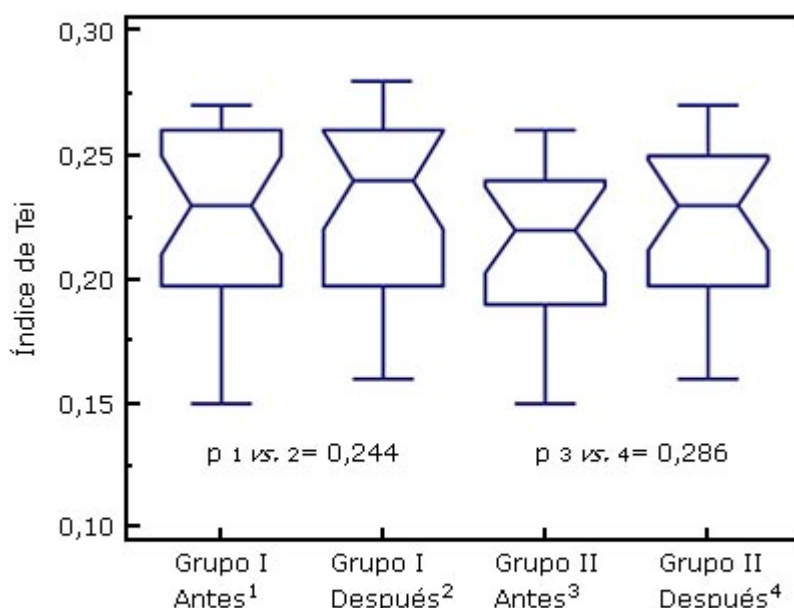


Fig. 2. Caracterización tisular de la función diastólica antes y después de la terapéutica.

DISCUSIÓN

El desarrollo tecnológico, unido a la implementación de nuevas técnicas quirúrgicas y el avance médico en materia de terapéutica farmacológica, cuidados clínicos y rehabilitación cardíaca, han permitido el incremento de la supervivencia, en las últimas décadas, de los pacientes corregidos de cardiopatías congénitas. Si bien la mortalidad en el primer año de la etapa posquirúrgica se relaciona con la severidad de la lesión y la presencia de residuos o secuelas quirúrgicas, a largo plazo la insuficiencia cardíaca y las arritmias cardíacas son los factores determinantes de la mortalidad. Dentro del espectro de trastornos del ritmo destacan las AA, las cuales pueden ser mediadas por vías accesorias, reentradas del nodo auriculoventricular (AV), presencia nodo AV dual, circuitos de macroreentrada, focos automáticos y focos no automáticos.^{3,8-11} Diferentes condiciones hemodinámicas y electrofisiológicas contribuyen al desarrollo y perpetuación de las AA, se destacan el remodelado miocárdico por la sobrecarga auricular y ventricular que acompaña a varias cardiopatías, la presencia de fibrosis, parches, túneles intraatriales, atriotomías, la disincronía electromecánica, así como el remodelado de las uniones intercelulares GAP.

Similar a la presente casuística, otros estudios reportan la taquicardia por reentrada intraatrial como la arritmia de mayor incidencia.¹²⁻¹⁷ Es también conocida como taquicardia incisional, o flutter auricular atípico. A pesar de que electrofisiológicamente el circuito de macroreentrada que se establece alrededor de cicatrices atriales puede incluir, tal como ocurre en el flutter auricular común, el istmo cavo-tricuspidé,¹² el electrocardiograma periférico muestra una respuesta auricular más lenta, con frecuencias entre 150 a 250 lpm y la morfología de la P durante la taquicardia no tiene características de onda "F" o "dientes de sierra". La mayor incidencia ocurre en cardiopatías que requieren intervenciones quirúrgicas sobre el miocardio auricular, y que a largo plazo se asocian con distensión atrial y enfermedad del nodo sinusal, como las técnicas de Mustard, Senning y Fontan.^{17,18}

La presente serie no incluyó estos defectos congénitos, puesto que la mayoría de los sujetos sometidos a estas técnicas quirúrgicas suelen desarrollar disfunción ventricular como evolución natural de la enfermedad. En otras cardiopatías, como la tetralogía de Fallot, la tensión e hipertrofia de la fibra miocárdica atrial producto de la disfunción diastólica del ventrículo derecho, hacen que entre el 8 al 30 % de los casos desarrollen AA.^{3,15,19,20} Las características hemodinámicas (sobrecarga volumétrica, distensión y dilatación atrial), que se establecen en la comunicación interauricular, posibilitan el sustrato arritmogénico para el desarrollo de la taquicardia por reentrada intraatrial, cuya prevalencia es entre el 8 al 10 %, ^{3,12} incluso, tras el cierre percutáneo del defecto.²¹

En la actualidad las terapéuticas ablativas constituyen la primera línea de tratamiento de las AA en las cardiopatías congénitas.^{3-5,22-24} Sin embargo, las anomalías anatómicas propias de las cardiopatías, la ausencia u obstrucción de las vías vasculares para el acceso percutáneo, zonas de fibrosis endo y epicárdicas, grosores atípicos de los tejidos, atresias o estenosis de estructuras, los parches y suturas quirúrgicas, así como las deformaciones anatómicas de las reparaciones quirúrgicas, son aspectos que limitan el tratamiento percutáneo de las arritmias.²³⁻²⁶ En estos casos es irremediable el uso de fármacos antiarrítmicos como primera opción.

Los fármacos antiarrítmicos forman un grupo muy heterogéneo de sustancias, que se caracterizan por suprimir o prevenir las alteraciones del ritmo cardiaco a concentraciones a las que no ejercen efectos adversos sobre el latido sinusal normalmente propagado. La flecainida y la propafenona son fármacos bloqueadores de los canales Na⁺ clase Ic utilizados en nuestro medio. Tienen las propiedades farmacológicas de deprimir la excitabilidad y velocidad de conducción intraauricular e intraventricular, el automatismo del sistema His-Purkinje, el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos o tardíos, y además, deprimen la conducción anterógrada y retrógrada a través del nodo AV.²⁷⁻³⁰

Estas acciones farmacológicas explican el efecto sobre las diferentes variables electrocardiográficas. La disminución de la velocidad de conducción de los fármacos clase Ic a nivel del sistema His-Purkinje, tiene traducción en la anchura del QRS, y puede prolongar su duración.^{27,30} En los resultados presentados no se corroboraron variaciones significativas del complejo QRS. Es de destacar que los portadores de tetralogía de Fallot, en su evolución natural, pueden incrementar la anchura del QRS como expresión de disfunción sistólica ventricular derecha y desarrollo de insuficiencia pulmonar,^{15,20} por lo que se debe tener en cuenta que la utilización de drogas clase Ic no sería el único factor determinante en los sujetos que se detecte esta situación. La anchura y morfología del QRS en este grupo específico de pacientes se considera predictor de mortalidad,^{15,31,32} por lo que se sugiere interrumpir la terapéutica antiarrítmica, si se detecta un incremento notable del QRS con signos de insuficiencia ventricular asociada.

La consecuencia de la disminución de la velocidad de conducción a través del nodo AV sería la prolongación del intervalo PR, con el consecuente desarrollo de bloqueo AV de diferentes grados.^{27,28} De acuerdo con los resultados de la presente serie, tampoco esta variable electrocardiográfica presentó variaciones nítidas. La dispersión de la onda P, a pesar de reflejar igual comportamiento evolutivo, mostró valores basales aumentados. Esta deriva de la diferencia entre la menor y la mayor duración de la onda P en un electrocardiograma de 12 derivaciones. Un aumento de la dispersión de P indica una conducción interatrial e interatrial muy heterogénea, y una propagación anisotrópica discontinua del impulso sinusal, lo cual provee un sustrato atrial que favorece los mecanismos de reentrada. Aunque no es objetivo del actual estudio determinar predictores de las AA, cabe señalar que los valores detectados contrastan con la hipótesis de otros reportes, que postulan al remodelado electromecánico

auricular como determinante del desarrollo de AA a largo plazo en la cardiopatías congénitas.³³⁻³⁵ La ausencia de investigaciones que demuestren el efecto de los fármacos clase Ic sobre esta variable impide la comparación de los resultados.

En 1983 se inició el primer estudio que evaluó la eficacia de los antiarrítmicos clase Ic en la supresión de ectopias ventriculares en el paciente con infarto agudo del miocardio;³⁶ la mortalidad disminuyó en el grupo tratado, al igual que la incidencia de efectos proarritmogénicos, pero el estudio incluyó un número limitado de pacientes.³⁶ Las investigaciones ulteriores CAST y CASH obtuvieron resultados opuestos en un número mayor de individuos con infarto miocárdico y ectopias ventriculares o taquicardias ventriculares no sostenidas sintomáticas, estudios que fueron suspendidos prematuramente, ya que la flecainida aumentó la mortalidad en solo 10 meses de seguimiento.^{1,2} El principal factor asociado al aumento de la mortalidad en sujetos con antiarrítmicos clase Ic, deriva de sus propiedades inotrópicas negativas.³⁷

Hammermeister y otros evaluaron la eficacia de 6 fármacos antiarrítmicos (incluida la propafenona) en sujetos con antecedentes de insuficiencia cardiaca, y demostraron una reducción de la FEVI, en comparación con los que no lo recibieron.³⁸ De manera similar, las propiedades inotrópicas fueron demostradas por *Gottlieb*, al realizar un análisis comparativo entre varias drogas antiarrítmicas clase I. Mediante cateterismo se evidenció depresión miocárdica en los sujetos con FEVI menor a 40 %, teniendo el mayor efecto inotrópico negativo el de clase Ic.³⁹ En un diseño experimental se evaluó el efecto de la flecainida sobre la función diastólica en el miocardio humano y de conejo, y se llegó a la conclusión de que es capaz de deprimir igualmente la función diastólica, por lo que se recomendó la evaluación periódica en pacientes tratados con antiarrítmicos clase Ic.⁴⁰

En la población pediátrica existen estudios que avalan la seguridad y eficacia de las drogas bloqueadoras de los canales de Na⁺,^{4,25,28} aunque resulta controversial el uso en sujetos con cardiopatía estructural.^{41,42} *Fish* y otros evaluaron los efectos adversos, incluido la proarritmia y la MS, en 579 niños con tratamiento de ecainida y flecainida. Los autores reportaron eventos adversos en 44 sujetos, con incremento del riesgo de sufrir MS en los pacientes con cardiopatías congénitas, en comparación con los individuos con corazón estructuralmente sano. Sin embargo, el estudio presentó varias limitaciones, ya que incluyó individuos con FEVI disminuida, no se realizó una contrastación, en cuanto a la incidencia de proarritmia o MS, con sujetos tratados con otros fármacos antiarrítmicos, ni tampoco fue capaz de establecer factores de riesgo, pues recolectó solamente todas las características clínicas de los pacientes que presentaron los eventos. De estas limitaciones se deriva que el incremento de la mortalidad pudo estar relacionada con el estadio clínico de la cardiopatía subyacente, más que por el efecto de los antiarrítmicos clase Ic. Un estudio multicéntrico evaluó pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas y miocardiopatías bajo tratamiento antiarrítmico. De 3 544 casos, el 1,75 % presentó MS, de los cuales solo el 3 % recibía tratamiento con flecainida. En análisis multivariable, al compararse el grupo de pacientes tratados con flecainida con el conglomerado de casos que recibían otras drogas antiarrítmicas, no se reportaron diferencias significativas.

La presente serie, hasta donde conocen los autores, es la primera que prospectivamente evalúa los cambios electromecánicos asociados a los antiarrítmicos clase Ic. La ausencia de estudios que evalúen el efecto sobre la FEVI en la población pediátrica impide el adecuado contraste; sin embargo, los resultados permiten establecer la seguridad de estas drogas en los sujetos con cardiopatías congénitas simples, sin compromiso de la función ventricular. Dentro del análisis ecocardiográfico de la función diastólica se incluyó el índice de Tei. Su cuantificación por *doppler* tisular espectral en Pediatría, da estimaciones más precisas, al no estar influido por las variaciones de la frecuencia cardiaca, la precarga, la rigidez auricular o la presión

arterial. El índice de Tei evalúa la función global sistodiastólica y es predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes con miocardiopatía dilatada.⁴³ Tiene alta sensibilidad y especificidad cuando se evalúa el llenado ventricular en el paciente pediátrico, detecta la insuficiencia cardíaca diastólica con función sistólica conservada, y permite estimar la severidad de la disfunción ventricular.^{43,44} Este análisis tampoco tiene precedentes en la literatura médica, y evidencia la importancia del estudio de la función diastólica en los niños con defectos congénitos con fármacos antiarrítmicos.

A pesar de no evidenciarse alteraciones electrocardiográficas notables ni detrimento de la función sistodiastólica, los autores consideran que deben utilizarse con precaución las drogas antiarrítmicas clase Ic en las cardiopatías congénitas, evitar su prescripción en defectos complejos (transposición de grandes vasos, corazón con corrección univentricular, cardiopatías cianóticas con técnicas quirúrgicas paliativas), que, por evolución natural, suelen experimentar insuficiencia cardíaca a largo plazo. Se sugiere la evaluación rutinaria del electrocardiograma, así como el análisis ecocardiográfico de la función ventricular en todos los pacientes con esta terapéutica.

Se concluye que la utilización de antiarrítmicos clase Ic en los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas no se asocia a largo plazo con alteraciones electrocardiográficas significativas ni compromiso de la función sistodiastólica, por lo que se recomienda su uso en esta población.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of ecainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989;321:406-12.
2. Siebels J, Cappato R, Ruppel R, Scheider MA, Kuck KH. Preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Am J Cardiol.* 1993;72:109-13.
3. Kairiy P, Van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI. PACES/HRS expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease. *Heart Rhythm.* 2014;11:102-65.
4. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, Blomstrom-Lundqvist C, Deanfield J, Janousek J, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace.* 2013;15:1337-82.
5. Saul JP, Kanter RJ, Abrams D, Asirvatham S, Bar-Cohen Y, Blafox AD, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the use of catheter ablation in children and patients with congenital heart disease. *Heart Rhythm.* 2016;13:251-85.
6. Ueda A, Suman-Horduna I, Mantziari L, Gujic M, Marchese P, Ho SY, et al. Contemporary outcomes of supraventricular tachycardia ablation in congenital heart disease: a single-center experience in 116 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:606-13.

7. Papagiannis J, Beissel DJ, Krause U, Cabrera M, Telishevka M, Seslar S, et al. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients with congenital heart disease: outcome after catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e004869.
8. Epstein MR, Saul JP, Weindling SN, Triedman JK, Walsh EP. Atrioventricular reciprocating tachycardia involving twin atrioventricular nodes in patients with complex congenital heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:671-9.
9. Khairy P, Fournier A, Dubuc M. Monckeberg's sling. *Can J Cardiol*. 2003;19:717-8.
10. Seslar SP, Alexander ME, Berul CI, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK. Ablation of nonautomatic focal atrial tachycardia in children and adults with congenital heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:359-65.
11. Abrams D, Schilling R. Mechanism and mapping of atrial arrhythmia in the modified Fontan circulation. *Heart Rhythm*. 2005;2:1138-44.
12. Wasmer K, Köbe J, Decherer DG, Bittner A, Monning G, Baumgartner H, et al. Isthmus-dependent right atrial flutter as the leading cause of atrial tachycardias after surgical atrial septal defect repair. *Int J Cardiol*. 2013;168:2447-52.
13. Bouchardy J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Ittu R, Martucci G, Bottega N, et al. Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2009;120:1679-86.
14. Rodriguez FH, Moodie DS, Neeland M, Adams GJ, Snyder CS. Identifying arrhythmias in adults with congenital heart disease by 24-h ambulatory electrocardiography. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:591-5.
15. Khairy P, Abulhosen J, Gurvitz MZ, Opatowsky AR, Mongeon FP, Kay J, et al. Arrhythmia burden in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot. *Circulation*. 2010;122:868-75.
16. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Connelly M, Davis A, Harris L, et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:194-201.
17. Khairy P, Landzberg MJ, Lambert J, O'Donnell CP. Long-term outcomes after the atrial switch for surgical correction of transposition: a meta-analysis comparing the Mustard and Senning procedures. *Cardiol Young*. 2004;14:284-92.
18. Villafañe J, Lantin-Hermoso R, Bhatt AM, Tweddell JS, Geva T, Nathan M, et al. D-Transposition of great arteries: the current era of the arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:498-511.
19. Folino AF, D'Aliento L. Arrhythmias after tetralogy of Fallot repair. *Indian Pacing and Electrophysiology J*. 2005;5:312-24.
20. Villafañe J, Feinstein JA, Jenkins K, Vincent RN, Walsh EP, Dubin AM, et al. Hot topics in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 2013;10:2155-66.
21. Kotowycz MA, Therrien J, Ionescu-Ittu R, Owens CG, Pilote L, Martucci G, et al. Long-term outcomes after surgical versus transcatheter closure of atrial septal defects in adults. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Interv*. 2013;6:497-503.

22. Sherwin ED, Triedman JK, Walsh EP. Update on interventional electrophysiology in congenital heart disease. Evolving solutions for complex hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:1032-40.
23. Anguera I, Dallaglio P, Macías R, Jiménez-Candil J, Peinado R, García-Seara J, et al. Long-term outcome after ablation of right atrial tachyarrhythmias after the surgical repair of congenital and acquired heart disease. *Am J Cardiol.* 2015;115:1705-13.
24. Thomas PE, Macicek SL. Catheter ablation to treat supraventricular arrhythmia in children and adults with congenital heart disease: what we know and where we are going. *Ochsner Journal.* 2016;16:290-6.
25. Koyak Z, Kroon B, de Groot JR, Wagenaar LJ, van Dijk AP, Mulder BA, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in adults with congenital heart disease and supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol.* 2013;112:1461-6.
26. Teuwen CP, Taverne YJHJ, Houck C, Gotte M, Brundel BJJM, Evertz R, et al. Tachyarrhythmia in patients with congenital heart disease: inevitable destiny? *Neth Heart J.* 2016;24:161-70.
27. Escudero C, Carr R, Sanatani S. Overview of antiarrhythmic drug therapy for supraventricular tachycardia in children. *Progress in Pediatric Cardiology.* 2013;35:55-63.
28. Moffett BS, Salvin JW, Kim JJ. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Antiarrhythmics. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17:S49-58.
29. Radwanski PB, Ho HT, Veeraraghavan R, Brunello L, Liu B, Belevych AE, et al. Neuronal Na⁺ channels are integral components of pro-arrhythmic Na⁺/Ca²⁺ signaling nanodomain that promotes cardiac arrhythmias during b-adrenergic stimulation. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science.* 2016;1:251-66.
30. Vaccari M, Stimola R. Drogas antiarrítmicas. En: Scaglione J, editor. *Arritmias en pediatría: un enfoque práctico.* Buenos Aires: Silver Horse; 2012. p. 177-208.
31. Koyak Z, Harris L, de Groot JR, Silversides CK, Oechslin EN, Bouma BJ, et al. Sudden cardiac death in adult Congenital heart disease. *Circulation.* 2012;126:1944-54.
32. Bokma JP, Winter MM, Vehmeijer JT, Vliegen HW, van Dijk AP, van Melle JP, et al. QRS fragmentation is superior to QRS duration in predicting mortality in adults with tetralogy of Fallot. *Heart.* 2016. DOI:10.1136/HEARTJNL-2016-310068.
33. Wong T, Davlouros PA, Li W, Millington-Sanders C, Francis DP, Gatzoulis M. Mechano-electrical interaction late after Fontan operation. Relation between P-wave duration and dispersion, right atrial size and atrial arrhythmias. *Circulation.* 2004;109:2319-25.
34. Grignani RT, Tolentino KM, Rajgor DD, Quek SC. Longitudinal evaluation of P-wave dispersion and P-wave maximum in children after transcatheter device closure of secundum atrial septal defect. *Pediatr Cardiol.* 2015;36:1050-6.

35. Cabrera Ortega M, Benítez Ramos DB, González Morejón AE, Serrano Ricardo G. Mechano-electrical interaction as predictor of late atrial arrhythmias after correction of congenital heart disease. *Heart Rhythm*. 2017;14:S556.
36. de Paola AAV, Horowitz LN, Morganroth J, Senior S, Spielman SR, Greenspan AM, et al. Influence of left ventricular dysfunction on flecainide therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:163-8.
37. Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure. *Circulation*. 2016;134:e261.
38. Hammermeister KE, Boerth RC, Warbasse JR. The comparative inotropic effects of six clinically used antiarrhythmic agents. *Am Heart J*. 1987;84:643-52.
39. Gottlieb SS, Kukin ML, Medina N, Yushak M, Packer M. Comparative hemodynamic effects of procainamide, tocainide and encainide in severe chronic heart failure. *Circulation*. 1990;81:860-4.
40. Bisping E, Pagel C, Wilken A, Toischer K, Pieske B. Diastolic dysfunction induced by flecainide but not amiodarone. *Ventricular function: basic mechanisms III*. *Circulation*. 2007;116(III):303.
41. Fish FA, Gillette PC, Benson DW. Proarrhythmia, cardiac arrest and death in young patients receiving ecainide and flecainide. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:356-65.
42. Moffett BS, Valdes SO, Lupo PJ, de la Uz C, Miyake C, Krenek M, et al. Flecainide use in children with cardiomyopathy or structural heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2015;36:146-50.
43. Sánchez Mejía AA, Simpson KE, Hildebolt CF, Pahl E, Matthews KL, Rainey AC, et al. Tissue Doppler septal Tei index indicates severity of illness in pediatric patients with congestive heart failure. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:411-8.
44. Cabrera Ortega M, González Morejón AE, Serrano Ricardo G, Benítez Ramos D. Diastolic function in paced children with cardiac defects: septum vs. apex. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105:184-7.

Recibido: 25 de septiembre de 2017.

Aprobado: 23 de noviembre de 2017.

Michel Cabrera Ortega. Cardiocentro Pediátrico "William Soler". Calle San Francisco y Perla, reparto Altahabana, municipio Boyeros. La Habana, Cuba. Correo electrónico: michel@cardiows.sld.cu