

Tratamiento con antiarrítmicos. Actualización

Ojo de Markov número **setenta y dos** - abril 2018

Recientemente, se ha publicado un **documento de consenso** de la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco (EHRA), de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y el Grupo de Trabajo sobre Farmacología Cardiovascular, avalada por la Sociedad del Ritmo Cardíaco (HRS), Sociedad del Ritmo Cardíaco de Asia y del Pacífico (APHRS) y Sociedad Internacional de Farmacoterapia Cardiovascular (ISCP), basado en el uso clínico de los antiarrítmicos (AAR) y en la toma de decisiones clínicas sobre los mismos.

Sing-Vaughan Williams clasificó a los AAR en 4 clases:

- **Clase I:** Bloqueantes de los canales del sodio. Se subclasifican en: IA (bloqueo intermedio), IB (bloqueo rápido) y IC (bloqueo lento)
- **Clase II:** Beta-bloqueantes (Antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos)
- **Clase III:** bloqueantes de los canales del potasio. Prolongan la duración del potencial de acción cardíaco, sin afectar la conducción intracardiaca.
- **Clase IV:** Bloqueantes de los canales del calcio, no dihidropiridínicos.

Este enfoque presenta ciertas **limitaciones**:

- Se clasifican las "acciones" antiarrítmicas, no los "fármacos". Por ello, algunos medicamentos pertenecen a varias clases y los AAR incluidos en un mismo grupo pueden mostrar diferentes efectos electrofisiológicos y distinta eficacia.
- Esta clasificación (excluyendo la clase II) está basada en los efectos de los fármacos sobre las características electrofisiológicas de tejidos cardíacos aislados y normales. Sin embargo, en los tejidos enfermos después de un tratamiento y en presencia de enfermedad cardíaca estructural, los canales y los receptores están alterados y los efectos de los fármacos también pueden estar modificados.
- Está incompleto, ya que hay AAR (que posteriormente se han clasificado como Clase V) cuyo mecanismo se basa en la activación de canales o receptores.
- Esta clasificación no incorpora el concepto de que los fármacos AAR pueden ser efectivos de varias maneras: reduciendo la taquicardia, eliminando arritmias establecidas o previniendo el inicio de las mismas.

Clasificación de los antiarrítmicos según su mecanismo de acción (basada en Vaughan-Williams, 1992)

Clasificación de los antiarrítmicos según su mecanismo de acción (basada en Vaughan-Williams, 1992)			
Clase	Fármaco	Mecanismo de acción	Características
IA	Ajmalina*	Bloqueantes de los canales de Sodio. Reducen la velocidad de ascenso de la fase 0.	Prolongan la duración del potencial de acción, la repolarización y los intervalos PR, QRS y QT. Cinética intermedia.
	Disopiramida		Reducen o acortan el potencial de acción. Pueden acortar la repolarización. Acortan el intervalo QT. Cinética rápida.
	Procainamida*		Poco efecto sobre el potencial de acción y la repolarización. Prolongan PR y QRS. Ningún efecto sobre el QT. Cinética lenta.
IB	Lidocaína Fenitoína		
IC	Flecainida Propafenona		
II	Atenolol Carvedilol Esmolol* Metoprolol Propranolol	Bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos (beta-bloqueantes). Deprimen la pendiente de la fase 4 del potencial de acción.	Simpaticolíticos. Disminuyen el automatismo del nódulo sinusal.
III	Amiodarona Sotalol Dronedarona	Bloqueantes de los canales del potasio	Prolongan la duración del potencial de acción. Aumento del periodo refractario efectivo. Antiadrenérgicos. Fase 0 y fase III.
IV	Diltiazem Verapamilo	Antagonistas de los canales del calcio	Enlentecen la conducción en el nodo A-V.
V Otros (**)	Atropina Digoxina Ivabradina Ranolazina Vernakalant*	Digitálicos: Aumento del tono vagal. Otros: agonistas receptores A1 (cardíacos) y A2 (vasculares)	Digitálicos: disminuye el automatismo y la velocidad de conducción. Otros: Cronotrópico y dromotrópico negativos.

Fuente: tabla modificada de Europace (2018) 0, 1–42. Basada en Vaughan-Williams; * Uso hospitalario; ** No incluidos en la clasificación de Vaughan-Williams.

Cuándo se recomiendan los AAR

El desarrollo de desfibriladores cardioversores implantables (ICD) para tratar arritmias ventriculares malignas y muerte repentina cardíaca ha contribuido a la disminución del interés por el tratamiento farmacológico en estas situaciones. Sin embargo, la alta prevalencia, las consecuencias de salud y el costo de la fibrilación auricular (FA) han llevado a muchos desarrollos en terapia farmacológica, junto con procedimientos como la ablación con catéter.

Por otro lado, los fármacos antiarrítmicos conservan un papel importante como terapia sintomática o de prevención del deterioro de la función cardíaca por taquicardia, ritmo irregular o disincronía (por ejemplo, inducido por frecuentes latidos prematuros ventriculares). Basándose en ello:

✓	Se recomiendan para prevenir choques frecuentes o cardioversiones en pacientes con un desfibrilador cardioversor implantable (DCI).
✓	Pueden usarse o recomendarse según su eficacia, seguridad y beneficio clínico probado, en taquicardias documentadas: <ul style="list-style-type: none"> - para aliviar los síntomas - para mejorar el rendimiento cardíaco: <ul style="list-style-type: none"> . si se encuentra deteriorado por taquicardia . o por disincronía (por ej: latidos prematuros frecuentes ventriculares) - para prevenir una degeneración a una arritmia maligna
X	No deben usarse para evitar la anticoagulación oral.
✓: Recomendado/indicado ✓: Puede ser usado o recomendado X: No debe ser usado o recomendado	

Indicación de monitorización de los AAR

- Después de iniciar el tratamiento o cuando se ajusta la dosis del medicamento
- Si el tratamiento está fallando
- Si se sospecha incumplimiento o toxicidad
- Después de cambios fisiológicos clínicamente relevantes (por ejemplo, si aparece una insuficiencia hepática o renal)
- Si se inicia o suspende medicación concomitante que puede interactuar
- Para confirmar o excluir la abstinencia del fármaco

Individualización de recomendaciones para tratamiento farmacológico de arritmias basadas en las características del paciente

AAR y enfermedad cardíaca subyacente

X	Evitar los AAR clase IA, IC y clase III con membrana activa en pacientes con enfermedad cardíaca estructural (incluyendo cardiomiopatía, disfunción ventricular izquierda (DVI), infarto agudo de miocardio (IAM), e isquemia miocárdica), a excepción de amiodarona o sotalol.
X	Evitar los AAR clase IA, IC, y clase III con membrana activa (a excepción de amiodarona, dronedarona, sotalol o disopiramida) en el caso de hipertrofia ventricular izquierda (≥1,4 cm).
✓	Se recomienda disopiramida en asociación con BB, para mejorar los síntomas en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, teniendo especial precaución en pacientes con FA, en los que puede aumentar la frecuencia ventricular.
X: No debe ser usado o recomendado ✓: Recomendado/indicado	
FA: fibrilación auricular; BB: beta-bloqueantes	

AAR y enfermedad renal

La función renal debe ser valorada en todos los pacientes tratados con AAR. Además, se ha de adecuar la dosis del antiarrítmico según esta situación.

Fármaco	Indicación para IRC
Sotalol	Reducir la dosis a la mitad en IRC y a la cuarta parte en IRG (FGR<30 mL/min), por riesgo de efectos proarrítmicos*
Procainamida	Reducción de la dosis recomendada
Quinidina	Proarritmia; puede interferir con el aclaramiento renal de otros fármacos
Lidocaína	Ningún requerimiento especial
Mexiletina	Ningún requerimiento especial
Flecainida	Reducción de la dosis si el FGR< 35 mL/min/1,73m ²
Propafenona	Se precisa monitorización cuidadosa (preferible iniciar en hospital si hay IRC avanzada)
Vernakalant	Administración i.v. a la dosis de 3,0 mg/kg seguida de 2,0 mg/kg, si es necesario
Amiodarona	No precisa ajuste de dosis; no dializable; muchas interacciones con otros fármacos
Dronedarona	No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o grave
Diltiazem	Usar con precaución
Verapamil	Reducir la dosis en 25-50%, si ClCr < 10 mL/min. No se elimina por hemodiálisis.

rojo indica riesgo de proarritmia; *naranja* indica reducción de dosis; *verde* indica que no hay recomendaciones especiales; *amarillo* indica monitorización.
IRC: Insuficiencia renal crónica; **IRG:** insuficiencia renal grave; **FGR:** filtración glomerular renal; **i.v:** intravenoso; **mL:** mililitro; *****contraindicación relativa

Bradicardias preexistentes y/o alteraciones de la conducción

Fármaco	Principales Contraindicaciones	Precauciones	Síntomas ECG que precisan discontinuación
Disopiramida	IC-FER Q-T largo	NSA, A-V o alteración de la conducción Fármacos concomitantes con prolongación QT	Bradicardia sintomática QT > 500 ms
Flecainida	ECI IC-FER Hipertrofia VI grave QRS > 130 ms Cl Cr < 50 mL/min Enfermedad hepática	NSA, A-V o alteración de la conducción	Bradicardia sintomática Aumento duración, QRS > 150 ms
Propafenona	ECI IC-FER Hipertrofia VI grave QRS > 130 ms	NSA, A-V o alteración de la conducción Enfermedad renal Enfermedad hepática Asma	Bradicardia sintomática Incremento de la duración QRS > 25%, QRS > 150 ms
Sotalol	Hipertrofia VI IC-FER QT largo Fármacos concomitantes que aumentan QT Hipokaliemia ClCr < 30 mL/min	NSA, A-V o alteración de la conducción. Enfermedad renal moderada. Asma	Bradicardia sintomática, QT > 500 ms
Amiodarona	QT largo	NSA, A-V o alteración de la conducción Fármacos que aumentan QT concomitantes Enfermedad hepática preexistente	Bradicardia sintomática QT > 500 ms
Dronedarona	NYHA III-IV IC inestable QT largo Fármacos concomitantes que alargan QT ClCr < 30 mL/min	NSA, A-V o alteración de la conducción. Enfermedad hepática preexistente Incremento precoz en creatinina sérica ≥ 10% (inhibición de secreción tubular)	Bradicardia sintomática QT > 500 ms

IC-FER: insuficiencia cardiaca, con fracción de eyección reducida; **NSA:** nodo sinoauricular; **A-V:** auriculoventricular; **ECI:** enfermedad cardiaca isquémica; **VI:** ventrículo izquierdo; **NYHA:** New York Heart Association; **ClCr:** aclaramiento de creatinina.

Recomendaciones en estos casos:

✓	Todos los AAR pueden inducir bradicardia o empeorar la bradicardia debido a la disfunción del nodo sinusal o a la conducción anormal AV. El inicio del tratamiento con AAR puede causar bradiarritmia significativa en pacientes con antecedentes de síncope, bradicardia sinusal o prolongación PR/alteraciones de la conducción AV. Se recomienda precaución en pacientes con alteraciones preexistentes de la conducción.
X	Los AAR tipo IC deben prescribirse con precaución en pacientes con un intervalo QRS > 130 ms

✓: Puede ser usado o recomendado; **X:** No debe ser usado o recomendado; **AAR:** antiarrítmicos

Recomendaciones individualizadas para el tratamiento farmacológico de las arritmias (casos menos complicados)

Latidos ventriculares prematuros (LVP) y Taquicardia Ventricular (TV) no sostenida	
V	En presencia o sospecha de miocardiopatía inducida por LVP muy frecuentes o TV no sostenida, se recomienda como 1ª línea la ablación de LVP.
V	En pacientes sintomáticos con LVP pueden usarse BB y bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (AAR tipo IV).
V	En ausencia de enfermedad cardiaca estructural, en paciente con LVP frecuentes, pueden usarse los AAR clase IC (propafenona y flecainida) y clase IA (disopiramida), aunque se recomienda en primera línea la ablación.
X	No se deben utilizar AAR En pacientes con LVP asintomáticos sin miocardiopatía inducida por arritmia
Latidos auriculares prematuros (LAP) y taquicardia auricular (TA) no sostenida	
V	En pacientes sintomáticos sin enfermedad cardiaca estructural con LAP frecuentes y TA sostenida pueden ser tratados con BB, sotalol, flecainida, o propafenona.
V	Los pacientes sintomáticos con enfermedad cardiaca estructural y LAP frecuentes y/o TA no sostenida pueden ser tratados con amiodarona o BB.
Arritmia Supraventricular Sostenida	
Es imprescindible realizar un diagnóstico correcto de arritmia, incluyendo el diagnóstico diferencial de taquicardia con QRS ancho o estrecho.	
Arritmia Ventricular	
El manejo agudo de la taquicardia ventricular conlleva el uso de BB y AAR como amiodarona, lidocaína y procainamida por vía intravenosa. Los AAR no han mostrado ser efectivos para la prevención de muerte súbita cardiaca debido a taquiarritmias ventriculares. La mayoría de pacientes con arritmias ventriculares tienen enfermedad estructural, por lo que el tratamiento se basa en amiodarona, sotalol u otros antiarrítmicos, junto con desfibrilador.	
V: Recomendado/indicado V: Puede ser usado o recomendado X: No debe ser usado o recomendado BB: beta-bloqueantes	

Fármacos recomendados para manejo agudo de taquicardias regulares y estables hemodinámicamente			
ECG	Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
QRS complejo estrecho Taquicardia	Maniobras vagales	I	B
	Adenosina	I	A
	Verapamil/diltiazem	I	A
	BB	IIb	C
	Amiodarona	IIb	C
	Digoxina	lib	C
QRS complejo ancho TSV y BR TSV pre-excitada	Flecainida	I	B
	Ibutilida	I	B
	Procainamida	I	B
	DC Cardioversión	I	C
De origen desconocido y función VI preservada	Procainamida ^(a)	I	B
	Sotalol ^(a)	I	B
	Amiodarona	I	B
	DC Cardioversión	I	B
	Lidocaína	IIb	B
	Adenosina ^(b)	IIb	C
	BB ^(c)	I	C
De origen desconocido y función VI pobre	Verapamilo	I	B
	Amiodarona	I	B
	DC Cardioversión Lidocaína	I	B

Todos los fármacos deben administrarse de forma intravenosa.
 Guía de ACC/AHA/ESC de manejo de pacientes con arritmias supraventriculares y el Documento de Consenso EHRA 2017.
TSV: taquicardia supraventricular; **BR:** bloqueo de rama; **VI:** ventricular izquierdo.
^(a) En pacientes con función alterada del VI
^(b) Adenosina se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria grave, ya que pueden producir vasodilatación de arterias coronarias normales pero isquemia en territorios estenóticos; solo puede ser usado si existe equipamiento CPR disponible
^(c) BB pueden utilizarse en primera línea en taquicardia sensible a las catecolaminas.

AAR para prevención de muerte súbita cardíaca (MSC) en pacientes de alto riesgo

X	No se recomienda la profilaxis con AAR en pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica, excepto BB, después de un IAM reciente.
✓	En la prevención de la MSC en pacientes con enfermedad arterial coronaria, se recomienda revascularización, BB, estatinas y eliminación de desencadenantes (como desequilibrios electrolíticos). Además, los BB se recomiendan particularmente en TV recurrente.
✓	Lidocaína puede reducir la incidencia de arritmias ventriculares relacionadas con la isquemia miocárdica, pero no ha demostrado efecto en mortalidad precoz. No se debe utilizar habitualmente para la prevención de MSC.
✓	Debe considerarse amiodarona en episodios frecuentes de TV o FV y puede considerarse para los episodios de prevención de MSC, especialmente en pacientes que no pueden recibir o no tienen acceso al DCI.
✓	Debe considerarse amiodarona en episodios frecuentes de TV o FV y puede considerarse para los episodios de prevención de MSC, especialmente en pacientes que no pueden recibir o no tienen acceso al DCI.
✓	Es esencial la optimización de la terapia de la IC en pacientes con DVI.
<p>✓: Recomendado/indicado ✓: Puede ser usado o recomendado X: No debe ser usado o recomendado MSC: muerte súbita cardíaca; DCI: desfibrilador cardioversor implantable; TV: taquicardia ventricular; FV: fibrilación ventricular; IC: insuficiencia cardíaca; DVI: disfunción ventricular izquierda; BB: beta-bloqueantes.</p>	

Mecanismos que promueven arritmias

Interacción fármaco-sustrato

- Hipertrofia ventricular izquierda (HVI): sotalol, flecainida y propafenona
- IAM: AAR (IA) y antidepresivos tricíclicos
- Otras enfermedades cardíacas estructurales: AAR (IA)
- IC: dronedarona

Interacción fármaco-fármaco

- Inhibidores de los canales del potasio (algunos antibióticos, como quinolonas, azitromicina, eritromicina, claritromicina; inhibidores del sistema renina-angiotensina combinados con antibióticos, como cotrimoxazol) e hiperkaliemia.
- Inhibidores de los canales del sodio (antidepresivos tricíclicos)
- Fármacos cardiotoxicos (antraciclina)
- Productos herbales (digitalis purpúrea)

Factores que facilitan las arritmias

- Género femenino (mujer/varón 2:1-3:1; la testosterona en principio regula la repolarización)
- Hipokaliemia (especialmente cuando la concentración de potasio sérico <3,5 mmol/L)
- Aumento rápido de potasio extracelular
- Hipomagnesemia (magnesio < 1,5 mg/dL)
- Bradicardia (< 60/min)
- Conversión reciente de fibrilación auricular (FA) con fármacos que alargan el intervalo Q-T
- Estimulación
- Isquemia miocárdica
- Insuficiencia cardíaca congestiva

- Hipertrofia ventricular izquierda
- Terapia con digital (raro)
- Administración intravenosa rápida de fármacos que prolongan el espacio Q-T
- Alargamiento del Q-T congénito o adquirido
- Síndrome de alargamiento Q-T congénito subclínico
- Polimorfismos del canal iónico originados por fármacos que producen alargamiento Q-T

Toxicidad y otros aspectos de seguridad

✓	Las arritmias son efectos secundarios potencialmente mortales de los AAR. Al iniciar el tratamiento con estos, debe evaluarse el riesgo-beneficio individual, especialmente en pacientes con cardiopatía estructural o si se toman otros fármacos torsadogénicos potenciales
✓	Antes de iniciar el tratamiento con un AAR, puede y debe evaluarse el riesgo individual de taquicardia con TdP.
✓	La monitorización de los signos de ECG indicativos para la taquicardia con TDP es apropiada cuando se inicia la terapia de un AAR en pacientes en riesgo en entornos hospitalarios.
✓	Ante sospecha de TdP inminente se recomienda la interrupción del fármaco que produce toxicidad, la administración inmediata de sulfato de magnesio, el aumento de la frecuencia cardíaca y la monitorización estrecha del ECG.
✓	La función tiroidea debe evaluarse antes del inicio de la terapia con amiodarona y reevaluar después de 6 meses.
✗	En tirotoxicosis inducida por amiodarona, debe suspenderse la misma.

✓: Recomendado/indicado v: Puede ser usado o recomendado ✗: No debe ser usado o recomendado; TdP: Torsades de Pointes

Más acerca de los efectos cardíacos, toxicidades extracardiacas y contraindicaciones de los AAR:

Fármaco	Efectos cardíacos	Toxicidades extracardiacas	Precauciones y contraindicaciones cardiacas
Clase IA			
Procainamida	Torsades de pointes	Síndrome lupus-like; agranulocitosis; reacciones de hipersensibilidad	Intervalo Q-T prolongado; HVI
Disopiramida	Torsades de pointes; ICC; efectos inotrópicos negativos	Glaucoma; retención urinaria; hipoglucemia	HVI; IC
Quinidina	Torsades de pointes; aumento conducción nodo-A-V	Reacciones de hipersensibilidad	HVI, IC
Clase IC			
Flecainida Propafenona	Taquicardia ventricular; conversión de FA en flutter complejo con conducción A-V 1:1 en un corazón estructuralmente normal; ICC; efectos inotrópicos negativos		Enfermedad cardiaca isquémica o estructural
Clase III			
Dofetilida	Torsades de pointes		Intervalo Q-T prolongado; HVI
Amiodarona	Torsades de pointes (infrecuentes)	Toxicidad pulmonar; hipotiroidismo; toxicidad hepática; depósitos corneales; neuropatía óptica; decoloración de la piel	
Sotalol	Torsades de pointes; ICC; bradicardia; hipotensión; efectos inotrópicos negativos leves	Exacerbación de EPOC; broncoespasmo; fatiga	HVI
Dronedarona	Posible exacerbación de IC avanzada		IC avanzada
HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardiaca; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; A-V: aurículo-ventricular; FA: fibrilación auricular; EPOC: enfermedad pulmonar crónica			

Autora: M^a Rosa Miranda Hidalgo

Revisora: Judit Ceruelo Bermejo