

¿Hay un espacio para el tratamiento farmacológico de las arritmias?

ALBERTO GINIGER^{MTSAC}

El siglo XXI nos encuentra con un cambio en el paradigma del tratamiento de las arritmias cardíacas. El paradigma consiste en que dado que la muerte súbita se produce a partir de arritmias ventriculares graves, del mismo modo que son arritmias supraventriculares graves las generadoras de accidentes cerebrovasculares (ACV) discapacitantes o mortales –la fibrilación auricular–, era lógico suponer que las drogas antiarrítmicas podían reducir la mortalidad de ese origen.

Me refiero a las drogas antiarrítmicas con que contamos desde hace más de 40 años, que siguen siendo prácticamente las mismas y que desde entonces clasificamos con el esquema de Vaughan & Williams (Tabla 1). Incluso algunas, como la dofetilida, ni siquiera aparecieron en el mercado argentino y otras, como la mexiletina, desaparecieron.

Pero las cosas fueron cambiando a lo largo de estos años. Ya a fines de la década de los ochenta y principios de los noventa, el CAST, un estudio multicéntrico con más de 1.400 pacientes incorporados para evaluar la utilidad de la administración de antiarrítmicos en pacientes posinfarto de miocardio, demostró que en lugar de reducir la mortalidad, como todo hacía suponer dada la efectividad antiarrítmica de las drogas utilizadas (flecainida, moricizina, encainida), ésta se incrementaba notablemente. El estudio debió interrumpirse con una ventaja significativa del placebo. (1)

A partir de entonces comenzaron a surgir grandes estudios multicéntricos que mostraban la inutilidad de las drogas antiarrítmicas para reducir la mortalidad, en particular la súbita. Estudios como el MUSTT (2) lo hicieron con más precisión, seleccionando las drogas de manera dura, de acuerdo con la efectividad mediante la inducibilidad electrofisiológica. Sin duda, esta selección permitió obtener resultados superiores al uso de placebo, pero no redujeron la mortalidad en comparación con el cardiodesfibrilador automático implantable (CDI).

Es así como desde entonces se realizó una gran cantidad de estudios multicéntricos, lo que implicó que desde 1993 a 2008 el implante de CDI aumentara 20 veces. Sólo dos estudios, CABG-Patch y Dinamit, mostraron que las drogas eran más efectivas en reducir la mortalidad, en un caso probablemente porque la revascularización miocárdica era más efectiva y en el otro por su implante muy precoz en relación con el IAM.

Incluso la droga antiarrítmica más efectiva –la amiodarona–, aunque con más efectos colaterales indeseables, mostró en los grandes estudios como el SCD-Heft que era igualmente efectiva que el placebo en la prevención primaria de la mortalidad total, siempre y cuando los pacientes estuvieran óptimamente tratados, en particular con betabloqueantes. (3)

Sin embargo, cabe preguntarse, ¿por qué se siguen investigando tantas drogas nuevas con nuevos mecanismos? Porque la realidad es que decenas y decenas de drogas nuevas se están ensayando. Algunas de ellas que ya se han aprobado e incluso recientemente se han ingresado al arsenal médico. En líneas generales se las puede conocer en tres grupos: las que actúan sobre los canales rectificadores de potasio transmembrana presentes exclusivamente en las aurículas o sobre receptores serotoninicos, que también sólo se registran en las aurículas y otras que actúan sobre múltiples canales iónicos, lo que al contrario de las anteriores implican el riesgo de generar arritmias graves –taquicardias ventriculares polimorfas y las así llamadas en torsión de puntas–, en la mayoría de los casos a causa de prolongación del QT o alteraciones en la repolarización ventricular, riesgo éste que no se presenta en el grupo precedente al actuar sólo a nivel auricular. Y finalmente el grupo de drogas con mecanismo diverso, como es el intercambio sodio/calcio o sodio/hidrógeno, etc. (Tablas 2, 3 y 4).

Sin embargo, muchas de estas drogas ya demostraron que no previenen mejor que el placebo la muerte súbita o la mortalidad total e incluso, como ya se mencionó, incrementan la presencia de arritmias graves. Un ejemplo de ellas es la azimilida, que en el estudio ALIVE, en más de 4.200 pacientes, contra placebo, demostró que no había diferencias en la mortalidad e incluso, si bien redujo la presencia de taquicardia ventricular sostenida y no sostenida, presentó una tasa notablemente mayor de taquicardias ventriculares polimorfas. Drogas que ya están en el mercado de los países centrales, como la dofetilida o la ibutilida, también tienen una incidencia de arritmias graves

Tabla 1. Clasificación de Vaughan & Williams

| Clase I | Clase II | Clase III | Clase IV |
|--------------|-----------------|------------|------------|
| Quinidina | | | |
| Procainamida | | | |
| Lidocaína | Betabloqueantes | Amiodarona | Verapamilo |
| Mexiletina | | Sotalol | Diltiazem |
| Flecainida | | | |
| Propafenona | | | |

Tabla 2. Drogas que bloquean canales iónicos auriculares

| Agente | Mecanismo de acción |
|------------------------|-------------------------------|
| MPS | I_{Kur} |
| JTV 519 | I_{KACH} I_{Kr} |
| S1185, S9947, S2091 | I_{Kur} |
| AVE 0118 | I_{kur} I_{to} I_{KACH} |
| RS 100302 | 5-HT ₄ |
| RSD 1235 (vernakalant) | I_{kur} I_{to} I_{KACH} |

Tabla 3. Drogas que bloquean múltiples canales iónicos

| Agente | Mecanismo de acción |
|-------------|--|
| Dronedarona | I_{kr} I_{Kur} I_{to} I_{Ka} I_{Na} betabloqueante |
| Celivarona | I_{kr} I_{Kur} I_{to} I_{Ka} I_{Na} |
| Ambasilida | I_{kr} I_{Kur} I_{Ka} |
| Azimilida | I_{kr} I_{Ka} |
| Tedisamil | I_{kr} I_{Kur} I_{to} I_{Ka} I_{KATP} |
| ATI-2042 | I_{to} I_{ka} I_{kr} I_{Ka} I_{Ca} |
| Ranolazina | I_{kr} I_{Na} |
| AZD 7009 | I_{kr} I_{kur} I_{Na} |

Tabla 4. Otras drogas antiarrítmicas nuevas

| Agente | Mecanismo de acción |
|------------|--|
| CPO 605 | Inhibidor intercambio Na ⁺ /Ca ⁺ |
| RS 6865 | Inhibidor intercambio Na ⁺ /Ca ⁺ |
| KB-R 7943 | Inhibidor intercambio Na ⁺ /Ca ⁺ |
| GsMtx4 | Antagonista de receptores de estiramiento |
| AAP10 | Modifica conducción de uniones comunicantes (<i>gap junctions</i>) |
| ZP123 | Modifica conducción de uniones comunicantes (<i>gap junctions</i>) |
| Abanoquil | Antagonista α 1A |
| Cariporida | Inhibidor intercambio Na ⁺ /H ⁺ |
| E 3174 | Antagonista de la angiotensina II |
| KB 130015 | Antagonista tiroideo |
| L 768673 | I_{ks} |

muy significativa a pesar de ser efectivas como antiarrítmicas. (4)

Estos estudios y muchos más, con sus discusiones y sus críticas, terminaron demostrando que respecto del uso de las drogas antiarrítmicas a nivel ventricular *queda reservado para el tratamiento sintomático de las arritmias ventriculares benignas*, que son las instaladas en corazones sin cardiopatía, con buena función ventricular, no inducibles en el laboratorio de electrofisiología y obviamente de riesgo bajo. En las arritmias malignas –taquicardia ventricular y fibrila-

ción ventricular– no son más útiles que el implante de un CDI. En cuanto al grupo intermedio, las arritmias potencialmente malignas –taquicardias ventriculares no sostenidas, extrasístoles ventriculares frecuentes, polimorfos o en duplas, etc.– en pacientes portadores de enfermedad cardíaca, muchos con baja fracción de eyección, o inducibles, la utilidad de los antiarrítmicos, incluso la de la amiodarona, es discutible y debe seleccionarse con cuidado en cada caso.

En lo que respecta a las arritmias supraventriculares, tampoco se mostraron suficientemente efectivas en la prevención de la taquiarritmia más peligrosa, la fibrilación auricular (FA), por su incidencia en la generación de ACV y discapacidades o como consecuencia de la alta respuesta ventricular.

En el terreno de las taquiarritmias secundarias a circuitos reentrantes, el tratamiento invasivo transcatéter, mediante ablación con distintas fuentes de energía, demostró que es significativamente más efectivo, e incluso en muchos casos curativo, que las drogas.

En la FA, todos los antiarrítmicos tienen escasa efectividad en su prevención, ya que muestran una recurrencia, incluso asociados, del 40% al 50% anual. Nuevamente, la droga más efectiva, la amiodarona, demostró una efectividad aproximada del 70% en el mantenimiento del ritmo sinusal a los 2 años.

Una droga aún no aprobada pero que seguramente pronto estará disponible por su efectividad y seguridad es el vernakalant (RSD 1235), que demostró efectividad para la reversión del episodio agudo con un 45% de reversiones contra aproximadamente el 15% de reversión espontánea. Es interesante señalar que la media del tiempo de reversión fue de 12 minutos. Sin embargo, en su utilización como prevención de la recurrencia no fue superior a los restantes antiarrítmicos: alrededor del 40% se mantenía en ritmo sinusal a los 100 días. (5)

Los estudios realizados para evaluar la efectividad de la dronedarona, otra de las drogas mencionadas pero ya en el mercado en los países centrales y pronto en Sudamérica, mostraron resultados especialmente interesantes.

Los estudios llevados a cabo para conocer la seguridad, la efectividad y la dosis necesaria de dronedarona (estudio DAFNE) tampoco mostraron una tasa distinta que los antiarrítmicos mencionados. La dosis de 800 mg mostró a los seis meses que entre un 40% y un 50% de los pacientes se mantenían en ritmo sinusal. (6) Para conocer la efectividad de 800 mg en dos tomas se realizaron dos estudios, Euridis en Europa y Adonis en Australia y América –incluso en nuestro país– que reunieron más de 1.200 pacientes en un seguimiento a 1 año en una proporción 2:1 para droga efectiva. Estos estudios en conjunto mostraron a 1 año una reducción del 25% en la recurrencia de FA en pacientes que previamente habían presentado un episodio dentro de los seis meses. En conjunto se observó una prolongación de más de dos veces al momento de la recurrencia. (7)

Otro aspecto interesante fue que en los pacientes en los que la arritmia recurría, la respuesta ventricular

era significativamente menor. Los efectos indeseables no fueron importantes, fundamentalmente al no incorporar las moléculas de yodo que contiene la amiodarona; incluso se observó una incidencia mayor de hipertiroidismo en el grupo placebo respecto del de dronedarona. El único efecto colateral llamativo fue el incremento de la creatinina.

Si se compara la amiodarona con la dronedarona, se ha publicado que en cuanto a efectividad antiarrítmica la primera es significativamente superior, mientras que la mortalidad es similar. Sin embargo, en relación con los efectos colaterales indeseables, la amiodarona supera largamente a la dronedarona. (8)

En otro estudio que incluyó pacientes con disfunción ventricular grave, más de la mitad en clase III y IV, la investigación debió interrumpirse al comprobarse mayor mortalidad en el grupo activo. Se trataba de un grupo óptimamente tratado con betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueantes de los receptores de la angiotensina, diuréticos en incluso una buena proporción con espironolactona y digital; un tercio de ellos anticoagulados. (9)

La investigación más grande en fibrilación auricular con más de 4.600 pacientes se llevó a cabo en el estudio ATHENA. (10) Este estudio completa el cambio de paradigma en el tratamiento de la fibrilación auricular con drogas antiarrítmicas al que nos referíamos. Se trató de portadores de fibrilación auricular paroxística o persistente con al menos un factor de riesgo de muerte: hipertensión arterial controlada como mínimo con dos drogas, insuficiencia cardíaca, diabetes, ACV o AIT, edad avanzada. Incluyó también un 4% de pacientes con una fracción de eyección menor del 35% pero estables y controlados.

El tratamiento era el apropiado, incluyendo un 60% aproximado de anticoagulados en rango adecuado. En este caso se excluyeron los pacientes en insuficiencia cardíaca en clase IV, o con edema agudo de pulmón 12 horas antes, en estado de shock, con vasopresores o en respirador, enfermedad valvular significativa, hipertrófica obstructiva o recientemente operados.

El punto final fue muerte o internaciones, que mostró una reducción del 24%, lo que fue significativo. Aunque no redujo la mortalidad total, se observó una disminución de la mortalidad cardíaca y de las internaciones. Si bien la causa de las internaciones fueron insuficiencia cardíaca, ACV, síncope o arritmia ventricular, indudablemente la fibrilación auricular fue el motivo más significativo de reducción del número de internaciones. Llama la atención también que se redujo significativamente la incidencia de ACV, así como de síndromes coronarios agudos y de mortalidad cardiovascular. (11)

De modo que esta droga, y probablemente otras que vendrán, disminuyó en forma significativa el tiempo a la internación cardiovascular o por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular, la internación cardiovascular, la muerte arrítmica y la incidencia de ACV.

Si a esto agregamos la presencia en un futuro cercano de drogas anticoagulantes más confiables y

con menos efectos indeseables y mayor facilidad en su administración, evitando controles frecuentes y engorrosos, está claro que también en el terreno de las arritmias supraventriculares ha cambiado el paradigma. Nuevamente, procedimientos invasivos como la ablación al igual que el uso de drogas antiarrítmicas quedan reservados para pacientes sintomáticos o incontrolables.

El estado actual de las investigaciones en tratamiento antiarrítmico sugiere, en consecuencia, que siempre habrá un lugar para las drogas, pero los objetivos actuales indudablemente están cambiando.

BIBLIOGRAFÍA

1. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
2. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90.
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
4. Pratt CM, Singh SN, Al-Khalidi HR, Brum JM, Holroyde MJ, Marcello SR, et al; ALIVE Investigators. The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction: results from the Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1211-6.
5. Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, et al; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008;117:1518-25.
6. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481-7.
7. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
8. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A Short-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dronedarone versus Amiodarone in Patients with Persistent Atrial Fibrillation: The DIONYSOS Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:597-605.
9. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, et al; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.
10. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
11. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, et al; ATHENA Investigators. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174-80.