

¿La amiodarona debe ser la primera línea de tratamiento en la fibrilación auricular recurrente?

En contra

ALBERTO GINIGER¹

No todas las FA **recurrentes deben medicarse** con antiarrítmicos

Puede instalarse en un corazón sano (primaria) o secundaria a un infarto agudo de miocardio, cirugía cardíaca, pericarditis, miocarditis, hipertiroidismo, embolia de pulmón, neumonía o enfermedad pulmonar aguda y otras. En estos casos es menos probable que la FA recurra una vez resueltas estas patologías y, lógicamente, el primer criterio es resolver las causas etiológicas. Así y todo, cuando los episodios son recurrentes (p. ej., en cada *pousée* bronquial), si son muy esporádicos, la indicación *es evitar las drogas antiarrítmicas*.

En pacientes sin cardiopatía la incidencia de FAP llega hasta el 30%. (1) La FAP es por definición una arritmia recurrente, pero en estos pacientes con corazón sano, cuando son muy esporádicas y dado que revierten espontáneamente en la mayoría de los casos, *no requieren tratamiento específico*. Son aquellos que refieren uno o dos episodios anuales o menos y se sugiere, si son persistentes, revertirlos farmacológica o eléctricamente pero no agregar antiarrítmicos siempre que no presenten complicaciones significativas. Por otra parte, es indudable que en estos casos es imposible evaluar su efectividad siendo tan aislados los eventos.

Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que sólo el 54,1% son sintomáticos por palpitaciones de acuerdo con un estudio publicado por Levy sobre 756 pacientes. El otro síntoma sugestivo de FA fue disnea, en un 44,4%, (2) de modo que no todos los episodios de FA son registrados por el paciente. Sin embargo, está demostrado que los episodios relativamente cortos y asintomáticos, fundamentalmente instalados en corazones sanos, *tampoco justifican el tratamiento antiarrítmico* dada la baja morbilidad y mortalidad que presentan. (3)

La FA del desequilibrio vago/simpático

Es conocido por varias generaciones de médicos que trastornos digestivos, particularmente del tracto gastrointestinal alto (gastritis, hernias hiatales, etc.), así como biliares, son precipitantes de episodios de taquiarritmias supraventriculares. (4) Estos precipitantes tienen en común el incremento del tono vagal y se generan particularmente durante la noche, luego de comidas copiosas, la ingesta de alcohol, etc. En algunos casos se genera la FAP por compresión del seno carotídeo. Incluso se presentan más frecuentemente en un biotipo característico, longilíneos, delgados, altos. Son personas bradicárdicas habituales, en quienes obviamente la administración de betabloqueantes o digoxina no es eficaz para la prevención de los episodios, sino que a menudo los incrementa. Además del tratamiento gastroenterológico /biliar específico, en estos casos una dieta adecuada y evitar el decúbito horizontal inmediatamente después de cenar es útil. En aquellos casos en que finalmente deba recurrirse a un tratamiento antiarrítmico, ya sea por la frecuencia o la persistencia de las FAP, *la amiodarona tampoco es la medicación de primera línea*. (5)

Autores estadounidenses (6) sugieren el uso de disopiramida en estos casos -por su efecto vagolítico-, o incluso flecainida, dejando la amiodarona para los casos refractarios. Nuestra experiencia es que la propafenona también es eficaz, al incrementar el intervalo entre los episodios. Finalmente, para este grupo de pacientes, debe recordarse que las drogas antiarrítmicas son tóxicas en forma inversamente proporcional y eficaces en forma directamente proporcional a la función ventricular, por lo que no son peligrosas en este grupo de pacientes. Como norma general, dados los efectos indeseables de la amiodarona incluso en corazones sanos y cuya descripción

¹ Jefe del Servicio de Electrofisiología y Arritmias, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires - [E-mail: giniger@elsitio.net.ar](mailto:giniger@elsitio.net.ar)

no tiene sentido agregar en esta controversia, preferimos reservarla para los cardiopatas.

Otros pacientes sin cardiopatía presentan episodios de FAP relacionados con crisis simpáticas. Son aquellas que se desencadenan durante una ergometría o en situación de gran tensión física o emocional y son poco frecuentes. Indudablemente en estos casos el tratamiento farmacológico de primera línea es con betabloqueantes. (6)

FA recurrentes "secundarias" sin cardiopatía

Existe un grupo de pacientes que presentan episodios de FAP que también consideramos que se presentan en "corazón sano" y son aquellos secundarios a taquicardias por reentrada intranodal como a través de vías anómalas auriculoventriculares. Aunque son menos frecuentes, cuando degeneran documentadamente en fibrilación auricular, el tratamiento de elección en jóvenes con corazón sano es la ablación por radiofrecuencia del circuito de reentrada dada su baja morbilidad, *siendo preferible al uso crónico y de largo plazo, no sólo de amiodarona sino también de otros antiarrítmicos.* (7) Una conducta similar también debe considerarse en portadores de síndromes de preexcitación ventricular (WPW), donde la tasa de episodios de FAP es mayor y desaparece con la ablación por radiofrecuencia del haz de Kent. El tratamiento mediante ablación por radiofrecuencia demuestra además buena relación costo-eficacia en estos casos. (8) Respecto del síndrome de WPW, debe decirse que en aquellos portadores de vías anómalas con conducción anterógrada y periodos refractarios extremadamente cortos (menores de 270 msec), la presencia de una fibrilación auricular puede devenir en fibrilación ventricular y muerte súbita, por lo que el tratamiento de elección y de primera línea es la ablación por radiofrecuencia del haz anómalo (tratamiento curativo). (9)

También existen fibrilaciones auriculares secundarias a taquiarritmias auriculares automáticas o reentrantes, así como a aleteo auricular primario (¿corazón sano?). En algunos de ellos solemos realizar la ablación del circuito auricular *previo* a la administración de drogas antiarrítmicas. Disponemos de técnicas no invasivas que permiten dilucidar la presencia de sustratos aritmogénicos en corazones sanos y que justifican el tratamiento antiarrítmico. (10)

Los otros antiarrítmicos

Las drogas antiarrítmicas disponibles que se aconsejan fuera de la amiodarona son la flecainida, la propafenona, la quinidina (drogas de clase I), sotalol (clase III) y el verapamilo (clase IV). Si bien los betabloqueantes también tienen un efecto antiarrítmico directo (bloqueante de los canales de Na, anestésicos locales) deben reservarse para su función específica

en relación con la precipitación de FA, tal como se mencionó. Sin embargo, recientemente se presentaron evidencias de su eficacia para la prevención de las recurrencias de FA mediante metoprolol. (11)

Las drogas de clase I prolongan la refractariedad identificando la recuperación de los canales de sodio. Las drogas de clase III prolongan la refractariedad bloqueando la salida de los canales repolarizantes de potasio. Los bloqueantes cálcicos (clase IV) previenen el remodelado y reducen la respuesta ventricular retardando la conducción AV.

Una droga no disponible en nuestro país, bloqueante de los canales de potasio, demostró una eficacia similar a la amiodarona, sin efectos indeseables a nivel broncopulmonar (azimilida), la que seguramente estará a disposición a mediano plazo. (12) Aparentemente nuevas drogas como la dronedarona o el tedisamil estarán en el futuro disponibles con el mismo objetivo y similar mecanismo de acción.

A la hora de administrar drogas antiarrítmicas debe considerarse la posibilidad de generar proarritmias (arritmias severas a veces letales, secundarias a su administración). En cuando a las drogas IC existe la posibilidad de transformar una fibrilación auricular en aleteo auricular, lo cual puede ser peligroso, dado que estas drogas, al reducir la frecuencia del aleteo (prolongan el ciclo AA), permiten la conducción 1:1. Sin embargo, este efecto puede ser beneficioso si se realiza la ablación del circuito de aleteo previniendo de este modo los episodios de FA. Las taquicardias ventriculares sostenidas y las polimórficas (llamadas "torsión de puntas") son más frecuentes en mujeres, pacientes con QT prolongado, reducción del *clearance* de creatinina, bradicardia e hipopotasemia. Otra proarritmia descrita que debe tenerse en cuenta es la torsión de puntas auricular.

La propafenona o la flecainida, drogas de clase I que se mencionan en esta discusión, deben administrarse cuidadosamente y seleccionando a los pacientes, en particular aquellos sin cardiopatía. Son eficaces, superando el 50% anual en el mantenimiento del ritmo sinusal. Cuando se administran en pacientes sin cardiopatía, tienen un perfil de seguridad excelente y con menos efectos colaterales que la amiodarona. (13,14)

En nuestra experiencia evitamos el uso de quinidina salvo en casos muy particulares a raíz de su bajo perfil de seguridad. (15)

Cardiopatías y FA

En pacientes portadores de FAP con cardiopatía es en quienes debe utilizarse la amiodarona, particularmente en portadores de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, existen casos en que debe considerarse *otra conducta como primera línea*. En cardiopatas no isquémicos sin insuficiencia cardíaca comenzar con

antiarrítmicos de corta vida media es una opción válida dados los efectos indeseables de la amiodarona. Por otra parte, la fibrilación auricular representa en algunos casos una manifestación secundaria a insuficiencia cardíaca. La incidencia depende de la clase funcional, que en la clase I (NYHA) es del 4% (16) hasta el 34% en los pacientes más severos, (17) en cuyo caso debe ajustarse el tratamiento óptimo moderno reduciendo así los episodios de FA y agregando amiodarona sólo frente al fracaso del tratamiento. En los casos de mínima cardiopatía, las recientes Guías de Conducta en Fibrilación Auricular del ACC, EHS y NASPE (18) (Figura 1) sugieren el uso en *primera línea* de flecaínida, propafenona o sotalol. En clases funcionales más avanzadas, donde la incidencia de FA llega al 50%, se justifica el uso de la amiodarona, así como en el hemisferio norte se recurre a la dofetilida. (19) En pacientes con cardiopatía hipertensiva e hipertrofia ventricular izquierda menor de 14 mm las sociedades norteamericanas y europeas aconsejan utilizar flecaínida o propafenona antes que amiodarona o sotalol, etc. La buena selección y evaluación clínica de los pacientes aconseja el mejor tratamiento.

Del mismo modo, en broncopulmonares crónicos,

enfisematosos y fibróticos que presentan un episodio de FA en cada *pousée* bronquial o infecciosa, el tratamiento antiarrítmico va a ser poco eficaz y es conveniente controlar la respuesta hasta salir del episodio agudo. El control antiarrítmico de las recurrencias suele realizarse con drogas de clase I porque en estos casos está demostrada una tasa de fibrosis pulmonar mayor con *amiodarona*, por lo que su uso representa una *contraindicación relativa*.

Sin duda, la amiodarona debe reservarse como tratamiento antiarrítmico de primera línea en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca. (20)

El esquema de tratamiento que muestra la Figura 1 es el propuesto por las sociedades Europea y Americana de Cardiología en conjunto con la Norteamericana de Estimulación Cardíaca. (15) Se mencionan la dofetilida, la disopiramida y la procainamida. Aunque no es exactamente nuestra conducta, obsérvese que *la amiodarona siempre se considera en segunda línea* excepto en situaciones de insuficiencia cardíaca severa o miocardiopatía hipertrofica significativa.

El tratamiento de la FAP es complejo y debe comenzar sobre sus causas etiológicas y fisiopatológicas y recién entonces mediante drogas antiarrítmicas. Como se dijo al comienzo, si bien la amiodarona

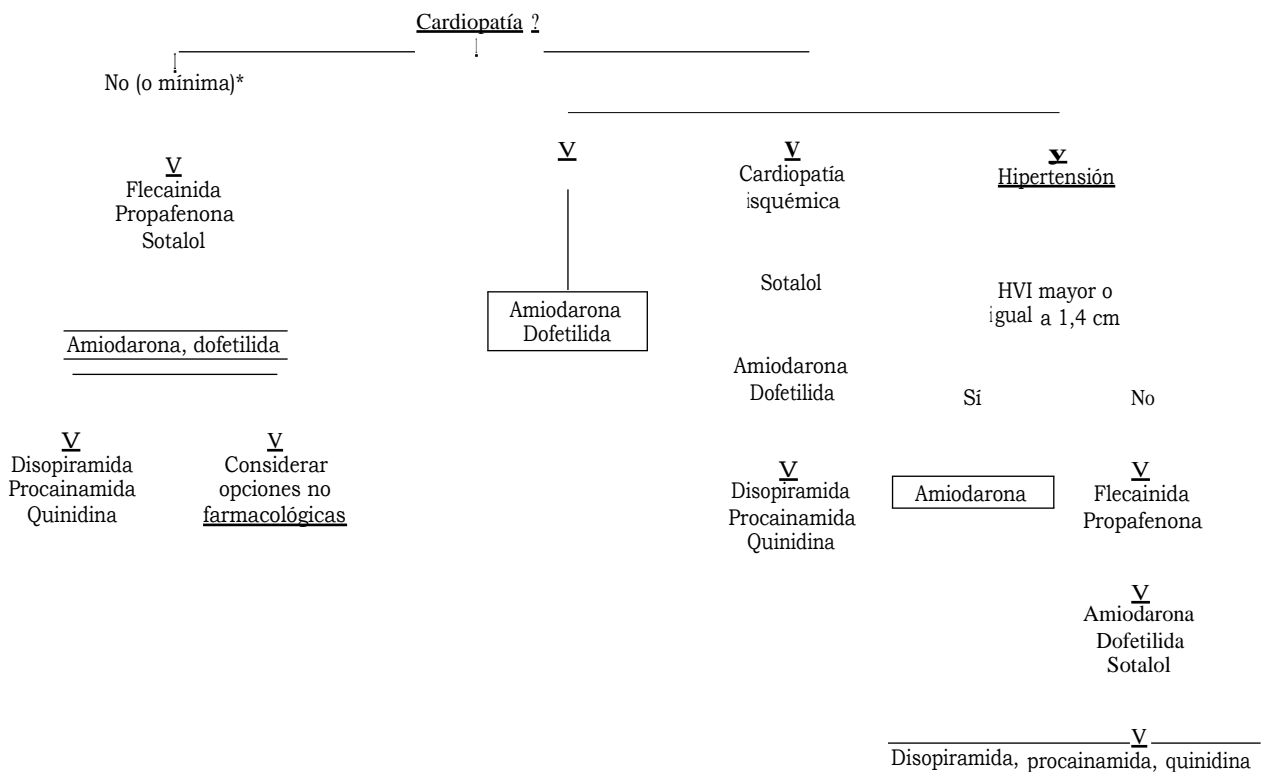


Fig. 1. Diagrama de flujo de las Guías de Tratamiento de la Fibrilación Auricular del American College of Cardiology, European Society and North American Society of Pacing and Electrophysiology. (La dofetilida, la disopiramida y la procainamida no están disponibles en nuestro país. † Considerar opciones no farmacológicas frente al fracaso de las drogas antiarrítmicas. * Para FA adrenérgicas los betabloqueantes y el sotalol son la primera opción.)

na es la más efectiva, *en la mayoría de los casos, no debe utilizarse como droga de primera línea.*

BIBLIOGRAFIA

- Murgatroyd FD, Gibson SM, Baiyan X y col. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 2765-2770.
- Levy S, Maarek M, Coumel P y col. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999; 99: 3028-3035.
- Brand FN, Abbott RD, Kannel WB y col. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254: 3449-3453.
- Vedoya R, Papakis ME. Taquicardia paroxística supraventricular esencial y coleciostopafía. *Rev Argent Cardiol* 1988; 56: 45-50.
- Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation. *En: Falk RH, Podrid PJ (eds). Atrial Fibrillation: Mechanisms and management. New York, Raven Press 1992; pp 109-125.*
- Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: Therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000; 85:3-11.
- Prystowsky EN. Tachycardia-induced tachycardia: A mechanism of initiation of atrial fibrillation. *En: DiMarco JP, Prystowsky EN (eds). Atrial arrhythmias: State of the art. Armonk, NY, Futura Pub 1995; pp 123-149.*
- Cheng CH, Sanders GD, Hlatky MA y col. Cost-effectiveness of radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia. *Ann Intern Med* 2000; 133: 864-876.
- Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD y col. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301: 1080-1085.
- Aranda G, Ortega D, Laiño R y col. Utilidad de la señal promediada de onda P para predecir la fibrilación auricular posoperatoria de cirugía cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 1993; 61 (Supp; 2): 2 (abstract).
- Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K y col. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:139-146.
- Pritchett EL, Page RL, Connolly SJ y col. Antiarrhythmic effects of azimilide in atrial fibrillation: Efficacy and dose-response. Azimilide supraventricular arrhythmia Program 3 (SVA-3) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 794-802.
- Porterfield JG, Porterfield LM. Therapeutic efficacy and safety of oral propafenone for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 114-116.
- Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH y col. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1317-1321.
- Coplen SE, Antman EM, Berlin JA y col. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-1116.
- Pouleur H. Results of the treatment trial of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). The SOLVD Investigators. *Am J Cardiol* 1992; 70: 135C-136C.
- Dries DL, Exner DV, Gersh BJ y col. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703.
- Fuster y col. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1256i-lxx.
- Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE y col. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-865.
- Prakash C, Deedwania MD, Bramah N y col. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart atrial fibrillation: Observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998; 98:2574-2579.

A favor

JORGE GALPERIN'

Cuando una fibrilación auricular (FA) se presenta por un período menor de 7 días y hay una historia de uno o más episodios de reversión espontánea puede considerarse fibrilación auricular paroxística (por lo habitual ocurre la reversión espontánea dentro de las 48 horas). Si la FA dura 7 días o más puede considerarse crónica, teniendo en cuenta las bajas posibilidades de reversión espontánea y por lo general requiere cardioversión farmacológica o eléctrica. Los pacientes que presentan FA recurrente pueden tener menos de un episodio en tres meses o más de uno en el mismo lapso y ser sintomáticos o asintomáticos. En estos casos existe consenso en la utilización de fármacos antiarrítmicos para disminuir su frecuencia o suprimirlas, particularmente cuando son sintomáticas y frecuentes. La misma conducta se aplica para evitar la recidiva luego de la recurrencia de la FA persistente, de primera vez, revertida de forma farmacológica o eléctrica, aunque también se puede optar por el control de la frecuencia y tratamiento antitrombótico.

La selección de un agente antiarrítmico apropiado se basa en el principio de la seguridad y la eficacia y se elige de acuerdo con la enfermedad cardíaca de base que causa o acompaña a la FA. El concepto de la seguridad de cualquier droga de uso cardiológico implica el conocimiento de sus efectos adversos cardíacos y extracardíacos.

La seguridad es un aspecto crítico que debe tenerse en cuenta de manera particular cuando se plantea el tratamiento antiarrítmico para la FA, una condición que, en contraste con las arritmias ventriculares, no compromete directamente la vida, aunque cuando se trata en forma incorrecta puede incrementar la mortalidad. (1, 2)

Efectos adversos cardíacos - Proarritmia

Muchos agentes antiarrítmicos poseen la propensión a provocar una nueva arritmia o exacerbar una preexistente, situación ésta que se conoce como proarritmia. Este efecto proarritmico puede impactar de manera adversa la morbimortalidad y se ha reco-

nocido durante el tratamiento antiarrítmico para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes revertidos de una FA.

En efecto, con la mayoría de las drogas de la clase I se ha comprobado un aumento de la mortalidad, atribuida a muerte súbita arrítmica por taquicardia ventricular o fibrilación ventricular. Cabe señalar que esta eventualidad es rara en pacientes sin cardiopatía ostensible.

Las *torsades de pointes* son una manifestación frecuente de proarritmia que puede ocurrir durante el uso de cualquier agente que prolongue el intervalo QT del electrocardiograma (ECG) y aun más si la droga también deprime la conducción y la excitabilidad del miocardio ventricular. Las *torsades de pointes* se asocian con una duración prolongada del potencial de acción, la cual favorece el desarrollo de posdespolarizaciones precoces, todo ello facilitado por niveles séricos bajos de magnesio o potasio y agravado por la bradicardia. El riesgo es mayor aun cuando el agente se utilice en combinación con otros compuestos que prolongan el QT (eritromicina, astemizol, terfenadina, antidepresivos, etc.). La incidencia de esta arritmia puede variar con la dosis y los niveles séricos de la droga, lo cual obliga a monitorear muy estrictamente el ECG, en especial al iniciar el tratamiento. En consecuencia, por todo lo comentado, cuando se usan drogas antiarrítmicas para la prevención de la FA se elegirán aquellas asociadas con un riesgo menor de inducir proarritmia ventricular potencialmente fatal y de acuerdo con la patología en la que se desarrolla la arritmia. Esto deberá relacionarse, además, con la eficacia ya comprobada para cada droga, o sea el porcentaje de pacientes que es esperable se mantengan en ritmo sinusal con el fármaco utilizado.

En el metaanálisis de Coplen y colaboradores, (1) que incluyó seis estudios aleatorizados a quinidina *versus* control se encontró una mortalidad de 2,9% en los que recibían quinidina *versus* 0,8% en el grupo control. En el estudio SPAF (2) se encontró mayor mortalidad (2,5 veces) en los pacientes que reci-

bían drogas antiarrítmicas, la mayoría de clase I. Entre aquellos con historia de insuficiencia cardíaca, quienes recibieron medicación antiarrítmica tuvieron un riesgo relativo de muerte cardíaca de 4,7 en comparación con pacientes que no la recibían.

Por otra parte, otros estudios y ensayos clínicos en pacientes con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva de etiología coronaria o miocárdica han mostrado un incremento significativo de la mortalidad de causa cardíaca por arritmia ventricular. (3, 4) La hipertrofia ventricular izquierda también debe tenerse en cuenta, de manera especial, en relación con la posibilidad de desarrollar proarritmia tanto con drogas de la clase I como de la clase III.

Stevenson y colaboradores analizaron la supervivencia a los 2 años en relación con FA en 750 pacientes luego de su evaluación para trasplante cardíaco entre 1985 y 1989 (grupo 1) y de 1990 a 1993 (grupo 2). En el grupo 1 se permitieron las drogas antiarrítmicas de clase I y en el grupo 2 se utilizó amiodarona como antiarrítmico de primera elección. Entre los pacientes con FA, los del grupo 2 tuvieron una supervivencia significativamente mayor que los del grupo 1 (0,66 *versus* 0,39, $p = 0,001$). (5)

En la revisión de 138 estudios aleatorizados, que analizó los efectos de la terapia antiarrítmica en relación con la mortalidad en 98.000 pacientes con infarto de miocardio, se mostró que el uso de agentes de la clase I se asociaba con un incremento en la mortalidad y no así con la amiodarona. (6)

En un metaanálisis de ensayos clínicos controlados que reunió 6.500 pacientes, se evaluó la incidencia de mortalidad luego de un infarto agudo de miocardio o en presencia de insuficiencia cardíaca congestiva en relación con el tratamiento con amiodarona o placebo y se documentó una reducción significativa de la muerte súbita o arrítmica (29%) en ausencia de proarritmia. (7)

Deedwania y colaboradores encontraron menor mortalidad en los pacientes con FA que revirtieron a ritmo sinusal y se mantuvieron con amiodarona, en relación con los que no lo hicieron, en portadores de insuficiencia cardíaca. (8)

Si bien los ensayos clínicos con dofetilida no han mostrado un aumento de la mortalidad y ha sido eficaz en mantener el ritmo sinusal luego de la reversión, se observó una incidencia significativa de *torsades de pointes* en los primeros días de tratamiento (3,3%) en un estudio sobre 762 pacientes. (9)

Soyka y colaboradores (10) comunicaron una incidencia mayor de eventos proarritmicos en pacientes con arritmias ventriculares que en los que sólo tenían arritmias supraventriculares bajo tratamiento con d-1 sotalol; esto se correlacionó con un compromiso cardíaco estructural mayor en los pacien-

tes con arritmias ventriculares. En nueve estudios en los que se utilizó sotalol en pacientes con FA, alrededor del 3% presentó *torsades de pointes* o muerte arrítmica. Todos fueron estudios de largo plazo y es de destacar que también se documentó *torsades de pointes* y muerte en pacientes con fibrilación auricular sin cardiopatía estructural aparente. El estudio metaanalítico de Southworth y colaboradores, (11) que comparó sotalol y quinidina, incluyó cuatro ensayos con sotalol, nueve con quinidina y siete controles. La eficacia fue similar para ambos fármacos (alrededor del 50%) en un seguimiento de 6 meses para mantenimiento del ritmo sinusal. La mortalidad fue del 2,2% (0,64%-4,8%) para sotalol, del 3% (1,7-4,7) para quinidina y del 1,1% (0,3-2,4) para el control.

En contraste con el sotalol, la incidencia de proarritmia con dosis bajas de amiodarona, utilizada en la prevención de la FA, es muy pequeña. La explicación para la incidencia reducida de proarritmia con amiodarona en relación con otros agentes de clase III estaría relacionada, posiblemente, con su acción multiclasa (clases I, II, III y IV), entre otras propiedades.

Por último en corazones normales también pueden ocurrir *torsades de pointes* con drogas de clase IA o con d-1 sotalol, con una incidencia menor del 2%. Las drogas de la clase IC pueden producir proarritmia en forma muy poco frecuente (menor del 1%). En la revisión en relación con el tratamiento farmacológico de la FA hecha por el grupo de Reiffel (12) se analiza el riesgo de proarritmia de las diferentes drogas antiarrítmicas con respecto al daño miocárdico estructural y las alteraciones electrofisiológicas subyacentes; en todos los casos se concluye que la amiodarona es la droga con menos efectos proarritmicos (Tabla 1).

Efectos adversos extracardíacos

Los efectos indeseables más comunes de la flecaínida están relacionados con la dosis e incluyen mareos, visión borrosa, trastornos en el sistema nervioso central y periférico y gastrointestinales. Alrededor del 10% de los pacientes deben discontinuar el tratamiento debido a los efectos secundarios.

Los efectos indeseables de la propafenona también son dosis dependientes e incluyen cambios en el gusto, sequedad de la boca, constipación, náuseas o vómitos, mareos, parestesia y fatiga, que obligan a la discontinuación de la terapia en el 5% a 10% de los pacientes.

Con el sotalol puede verse decaimiento, impotencia, depresión y cefalea. La necesidad de discontinuar la medicación se encuentra en el 10% a 15%.

La dofetilida tiene una incidencia baja de efectos colaterales extracardíacos.

Un metaanálisis sobre los efectos adversos de la

Tabla 1
Probable riesgo proarrítmico en el tratamiento de la fibrilación auricular

<i>Estructura</i>	<i>Electrofisiología alterada</i>	<i>Probable riesgo proarrítmico</i>
Normal	No	IA, sotalol > IC > amiodarona
HVI:		
Sin QRS ancho ni sobrecarga	Aumento de duración del potencial de acción y posdespolarizaciones precoces	IA, sotalol > IC > amiodarona
Con sobrecarga	Se agregan a lo anterior los cambios inducidos por la isquemia	IC > IA > sotalol > amiodarona
Con QRS ancho	Se agrega el desacoplamiento celular	IC > IA > sotalol > amiodarona
Cardiopatía isquémica	Alteraciones celulares inducidas por la isquemia	IC >> IA > sotalol > amiodarona
Fibrótica, infiltrativa	Desacoplamiento celular	IC >> IA > sotalol > amiodarona
Miocardiopatía dilatada severa	Desacoplamiento celular, aumento de duración del potencial de acción	IC >> IA ? sotalol >> amiodarona

Tomado de Kassotis J, Costeas C, Blitzer M y col (ref. 12).

amiodarona en dosis menores o iguales a 400 mg/día (13) en 738 pacientes aleatorizados para recibir amiodarona y 727 placebo, por un tiempo mínimo de 12 meses, mostró efectos adversos similares en relación con trastornos gastrointestinales y hepáticos pero mayores en cuanto a disfunción tiroidea (OR 4,2), trastornos neurológicos (OR 2,0), dermatológicos (OR 2,5), oftalmológicos (OR 3,4) y la inducción de bradicardia (OR 2,2).

Se notó un incremento en la toxicidad pulmonar pero sin alcanzar significación estadística y sin casos fatales en ninguno de los estudios incluidos en este metaanálisis, lo cual sugiere severidad reducida en este efecto adverso serio.

La necesidad de discontinuar la droga fue del 7,5% por encima de placebo y no se comunicaron efectos proarrítmicos.

El hipotiroidismo inducido por la amiodarona requiere el agregado de hormonoterapia tiroidea de reemplazo en alrededor del 5% al 8% de los pacientes. Cerca del 2% deben discontinuar el tratamiento con amiodarona por el desarrollo de hipertiroidismo.

La toxicidad pulmonar se observó en alrededor del 1% con dosis bajas de amiodarona en el estudio polaco de prevención secundaria luego de infarto de miocardio y en el CHF-STAT. La revisión de Dushman y colaboradores (14) demostró la ausencia de toxicidad pulmonar en pacientes que recibían menos de 305 mg de amiodarona diarios.

El porcentaje de pacientes que requieren la discontinuación de tratamiento con amiodarona por efectos colaterales es de alrededor del 10% (como puede verse en la Tabla 2).

Tabla 2
Eficacia en el mantenimiento del ritmo sinusal y efectos colaterales intolerables con el uso de amiodarona

<i>Autor</i>	<i>Pacientes (n)</i>	<i>Dosis de mantenimiento (mg/día)</i>	<i>Media de seguimiento (meses)</i>	<i>Mantenimiento en RS (%)</i>	<i>Efectos colaterales intolerables (%)</i>
Gold y col., 1986	68	200-400	21	79	10
Horowitz y col., 1986	38	400	15	71	16
Brodsky y col., 1987	28	200-400	22	75	21
Blevins y col., 1987	38	200-400	16	53	16
Crijns y col., 1991	34	284 ± 151	—	49/40	6
Gosselink y col., 1992	89	204 ± 66	21	53	1
Skoularigis y col., 1993	30	200	17	70	0
Chun y col., 1995	110	268 ± 100	36 ± 38	87/70/55	15
Kochiadakis y col., 1998	35	200	12	71	6
Roy y col., 2000	201	186 ± 48	16 ± 5	65	18
Galperín y col., 2001	47	200	16	63	2
Total	718	260	19	67	10

Eficacia

En la actualidad no existen dudas sobre la eficacia de la amiodarona en el mantenimiento del ritmo sinusal. Distintos estudios no controlados y algunos controlados que en conjunto involucran más de 700 pacientes han mostrado que el 65% al 70% mantienen el ritmo sinusal en el largo plazo con esta droga.

En el estudio canadiense (15) se pudo ver que luego de una media de 16 meses de seguimiento, el 65% de los pacientes asignados a amiodarona y el 37% de los asignados a sotalol o propafenona mantuvieron el ritmo sinusal. En consecuencia, la amiodarona demostró más eficacia que las otras dos drogas analizadas y que su uso puede mantenerse en el largo plazo con un porcentaje de efectos colaterales relativamente bajo en relación con su eficacia. Otro estudio aleatorizado a amiodarona y a sotalol para tratar pacientes con FA sintomática recurrente mostró el 28,5% de recurrencias al año en los que recibieron amiodarona y en el 60% de los que recibieron sotalol. (16) Los mismos autores de ese estudio compararon amiodarona con sotalol y propafenona. Resultaron más eficaces la amiodarona y la propafenona que el sotalol pero con menos efectos colaterales para la propafenona (el 65% de los pacientes tenían cardiopatía estructural). En un estudio polaco se efectuó CVE y luego mantenimiento con propafenona, sotalol o disopiramida; en caso de recidiva, se intercambiaba con otra de estas drogas y si se producía una segunda recidiva se utilizaba amiodarona. Al año, el 81% se mantenían en ritmo sinusal, el 85% de ellos con amiodarona. Sólo el 10% de los pacientes se mantenía con la primera droga. (17)

Un metaanálisis que comparó amiodarona y flecainida (18) mostró una eficacia significativamente mayor para la amiodarona en el mantenimiento del ritmo sinusal (casi el doble que para la flecainida) con porcentajes similares de necesidad de suspensión para ambas drogas (9,5% para la amiodarona y 8,6% para la flecainida). Un estudio reciente ha demostrado que el mantenimiento del ritmo sinusal con dofetilida es similar al que se obtiene con amiodarona. (9)

Propuesta para el tratamiento de la fibrilación auricular recurrente

Las limitaciones impuestas por los efectos adver-

sos cardíacos de las drogas antiarrítmicas de la clase I en pacientes con cardiopatía estructural hacen que en la insuficiencia cardíaca, en la cardiopatía isquémica con infarto previo y disfunción ventricular y en la hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda, la única droga que puede utilizarse con mayores garantías de tolerancia cardíaca es la amiodarona. En la cardiopatía isquémica el sotalol es una alternativa si no existen contraindicaciones para su uso. También puede utilizarse la dofetilida en esta patología y en la insuficiencia cardíaca de cualquier etiología.

En la Tabla 3 se resumen las drogas que pueden elegirse con disfunción ventricular o sin ella, inicialmente, para la FA recidivante.

En pacientes con hipertensión arterial sin hipertrofia ventricular izquierda evidente se pueden utilizar la amiodarona, la flecainida o la propafenona, como también el sotalol y la dofetilida.

Los pacientes con FA sin alteraciones cardíacas estructurales pueden tratarse con propafenona o flecainida, así como con amiodarona, sotalol o dofetilida. La amiodarona, en las dosis bajas utilizadas en estos casos, tiene efectos colaterales reducidos y, además, el porcentaje de mantenimiento del ritmo sinusal es muy superior al de las otras drogas.

Las drogas consideradas seguras pueden dejar de serlo cuando estos pacientes desarrollan cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca, alteraciones electrolíticas o cuando se asocian con otros fármacos que interactúan transformándolas en arritmogénicas. Por ello, los pacientes deben ser alertados en relación con el uso de drogas que prolonguen el QT o con la presencia de síntomas anginosos o disnea.

Los datos existentes en relación con la FA neurogénica son escasos, la cual es relativamente rara como entidad pura. En la fibrilación auricular paroxística de origen vagal deberán considerarse drogas con propiedades anticolinérgicas como la disopiramida, la quinidina y la flecainida. La amiodarona en dosis bajas también ha mostrado excelentes resultados.

Los betabloqueantes o el sotalol pueden utilizarse como drogas iniciales para el tratamiento de la FA inducida adrenérgicamente. Entre los betabloqueantes recomendamos, en estos casos, el uso del nadolol.

Tabla 3
Drogas antiarrítmicas para prevención de recurrencias de fibrilación auricular teniendo en cuenta seguridad y eficacia

<i>Sin alteración estructural cardíaca</i>	<i>HTA sin HVI</i>	<i>HTA -HVI</i>	<i>Cardiopatía isquémica</i>	<i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i>
Propafenona	Propafenona	Amiodarona	Amiodarona	Amiodarona
Flecainida	Flecainida		Sotalol	Dofetilida
Amiodarona	Amiodarona		Dofetilida	
Sotalol	Sotalol			
Dofetilida	Dofetilida			

BIBLIOGRAFIA

1. Copien SE, Antman EM, Berlin JA y col. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-1116.
2. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R y col. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-532.
3. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB y col. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
4. Ravid S, Podrid PJ. Propafenone therapy in patients with serious ventricular arrhythmia non invasive evaluation of efficacy. *J Electrophysiol* 1987; 1: 548.
5. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR y col. Improving survival for patients with atrial fibrillation and advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1458-1463.
6. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270:1589-1595.
7. Connolly SJ. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trial. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424.
8. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K y col. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: Observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2574-2579.
9. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE y col. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 857-865.
10. Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990; 65:74A-81A.
11. Southworth MR, Zarembski D, Viana M y col. Comparison of sotalol versus quinidine for maintenance of normal sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1629-1632.
12. Kassotis J, Costeas C, Blitzer M y col. Rhythm management in atrial fibrillation with a primary emphasis on pharmacologic therapy: Part 3. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1133-1145.
13. Voperian VR, Havighurst TC, Miller S y col. Adverse effects of low dose amiodarone: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 791-798.
14. Dusman RE, Stanton MS, Miles WM y col. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 1990; 82: 51-59.
15. Roy D, Talajic M, Dorian P y col. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-920.
16. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME y col. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: A comparative, placebo controlled study. *Heart* 2000; 84: 251-257.
17. Kosior D, Opolski G, Torbicki A. Effects of sequential antiarrhythmic treatment in sinus rhythm maintenance after successful electrocardioversion in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit* 2001; 7: 68-73.
18. Zarembski DG, Nalam PE, Slack MK y col. Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide. *Arch Intern Med* 1995;155:1885-1891.
19. Julian DG, Prescott EJ, Jackson FS y col. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1:1142-1147.