

Tratamiento de la extrasistolia ventricular con acetato de flecainida por vía bucal

J. E. CALIFANO
H. ABITBOL
L. D. SUAREZ
P. BEILIS*
C. ABATE
F. DE DIOS

VI Cátedra de Medicina,
Hospital de Clínicas
"José de San Martín",
Buenos Aires.

* Para optar a Miembro Titular de la
Sociedad Argentina de Cardiología.

Recibido para su publicación: 12/1982
Aceptado: 1/1983

Se relatan los resultados obtenidos en el tratamiento con acetato de flecainida por vía bucal de la extrasistolia de origen ventricular recurrente, con o sin crisis taquicárdicas. El estudio se efectuó en 30 pacientes (p) (19 hombres, 11 mujeres) con edades extremas de 14 y 69 años (media: 46,2 años); 24 presentaban diversas cardiopatías de base y los restantes ausencia de las mismas. La dosis fue de 200-400 mg/día, fraccionada cada 12 horas y en comprimidos de 100 mg. Fue incrementada en el primer control (7º día) cuando no se observó una respuesta satisfactoria (hasta un máximo de 600 mg/día), hecho que ocurrió en 6 casos. Los p, incluidos en el estudio en base a criterios estrictos, fueron controlados con un protocolo uniforme que incluyó monitoreo ambulatorio (ECG Holter) seriado (7 días y 24 horas antes, 7 y 28 días después, de la primera dosis). Se observó la desaparición completa de las arritmias ventriculares en 26 p, una reducción del 85 al 98% en 2 p, y no se registraron cambios en 1 p. En el restante, la droga fue suspendida el 7º día por ensanchamiento marcado del QRS. La duración promedio del intervalo P-R en los 30 p presentó un incremento del 15% a los 7 días y del 17% a los 28 días del inicio del tratamiento. El aumento de la duración promedio del QRS en esos plazos fue de 14% y 6%, respectivamente. En el p al que le fue suspendida la droga, el QRS basal pasó de 140 msec a 200 msec al 7º día. El intervalo Q-T promedio no mostró cambios significativos en los 30 p. Como efectos secundarios se comprobaron visión borrosa en 2 p, cefalea en 2 p, y otros menores, pero en ningún caso requirieron medicación o debió interrumpirse el tratamiento. Este estudio sugiere que el acetato de flecainida es de gran eficacia para el tratamiento de las arritmias ventriculares recurrentes, de simple dosaje y administración, y que no ocasiona efectos indeseables, salvo excepciones.

El control de la extrasistolia ventricular sintomática, así como el de aquella que representa un factor de riesgo de muerte súbita, es un motivo de constante preocupación en la práctica cardiológica.

El desarrollo de nuevas drogas antiarrítmicas tiene como objetivo obtener fármacos de máxima eficacia, buena tolerancia, mínimos efectos colaterales y vida media prolongada que los haga útiles administrados en una o dos tomas diarias.

El acetato de flecainida ó 2,5 di (2,2,2 trifluoroetoxi)-N-(2-piperidilmetil) benzamida acetato es un nuevo fármaco antiarrítmico,¹⁻⁵ cuya eficacia en el tratamiento de las arritmias ventriculares

Dirección postal:
VI Cátedra de Medicina
Hospital de Clínicas
"José de San Martín"
Av. Córdoba 2351
(1120) Buenos Aires
Argentina

con una dosis única de 2 mg/kg/peso por vía parenteral hemos descripto en un trabajo anterior.⁶ La excelente supresión obtenida, la vida media calculada en 14 horas en sujetos normales (que se prolonga a 20 horas en tratamiento prolongado) y los escasos efectos colaterales observados, nos impulsaron a evaluar su resultado por vía oral en seguimiento prolongado.

MATERIAL Y METODO

El estudio se realizó en 30 pacientes (19 hombres, 11 mujeres) con edades comprendidas entre 14 y 69 años (promedio: 46,2 años). Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados, tratados y seguidos de acuerdo con el mismo protocolo.

El criterio de inclusión en el estudio fue la presencia de más de 1.200 EV en 24 horas a través de registros Holter obtenidos 7 días y 24 horas previos al comienzo de la administración de flecainida.

Toda medicación antiarrítmica fue suspendida en forma previa al primer registro Holter por un lapso mayor de cuatro vidas medias de la/s droga/s en cuestión.

Fueron excluidos del estudio pacientes portadores de:

- a) Arritmias provocadas por intoxicación digitalica.
- b) Fibrilación o aleteo auricular.
- c) Bloque AV de segundo o tercer grado.
- d) Trastornos hidroelectrolíticos.
- e) Infarto agudo de miocardio en evolución.
- f) Insuficiencia cardíaca grados III y IV de la NYHA.

El diagnóstico clínico correspondiente a los 30 pacientes es el que se consigna en la Tabla 1.

La administración del acetato de flecainida se realizó cada 12 horas en comprimidos unitarios de 100 mg, en la forma que se detalla en la Tabla 2.

Los criterios de evaluación terapéutica fueron los siguientes:

1) Registro Holter a los 7 y 28 días del comienzo del tratamiento.

2) Electrocardiograma convencional previo al comienzo del estudio y a los 7 y 28 días del mismo, con especial referencia a los intervalos P-R, QRS y QT.

3) Examen clínico previo al comienzo del estudio y a los 7 y 28 días del mismo en busca de acciones y/o efectos colaterales.

Como se observa en la Tabla 2, en el control del séptimo día se modificó la dosis de flecainida en 6 pacientes, siendo interrumpida en un paciente.

RESULTADOS

Los registros Holter previos al comienzo del tratamiento (días -7 y -1) mostraron un promedio de 20.950 EV/24 horas (rango de 1.319 a 76.400) y de 19.231 (rango de 1.479 a 84.200) respectivamente. Asimismo, en 3 pacientes se registraron episodios de taquicardia ventricular recurrente.

El registro Holter a los 7 días de tratamiento mostró un promedio de 1.321 EV/24 horas, habiéndose obtenido una supresión del 100% de las EV en 23 pacientes y del 85% al 98% en 5 pacientes; en uno de los dos restantes el total de EV/24 horas no se modificó, pero desapare-

Tabla 1

Miocardopatía isquémica	16 pacientes
Miocardopatía congestiva	4 pacientes
Miocardopatía chagásica	2 pacientes
Prolapso de válvula mitral	1 paciente
Enfermedad de Lev-Lenegre	1 paciente
Sin patología evidente	6 pacientes

Tabla 2

Dosis diaria	Días 1º a 7º	Días 8º a 28
400 mg	22 pacientes	24 pacientes
300 mg	3 pacientes	1 paciente
200 mg	5 pacientes	3 pacientes
600 mg	—	1 paciente

cieron las crisis de taquicardia ventricular recurrente y en el otro la supresión fue del 40%.

El registro Holter a los 28 días de tratamiento mostró un promedio de 442 EV/24 horas, con una supresión del 100% de EV en 26 pacientes, del 85% al 98% en dos pacientes y sin modificaciones en uno. En la paciente restante la droga fue suspendida al séptimo día por ensanchamiento del QRS y aparición de fibrilación auricular.

Modificaciones electrocardiográficas

La duración del intervalo P-R previa al tratamiento mostró para los 30 pacientes un promedio de 158 mseg, que se prolongó a 182 mseg a los 7 días y a 186 mseg a los 28 días, lo que corresponde a un incremento del 15% y 17% respectivamente.

El promedio de duración del intervalo QRS previo al tratamiento fue de 82 mseg, que se prolongó a los 7 días a 94 mseg y a los 28 días a 87 mseg (incremento del 14 y 6% respectivamente). Al respecto cabe consignar que una paciente comenzó el estudio con un complejo QRS de 140 mseg que al control del séptimo día se prolongó a 200 mseg, determinando su exclusión del mismo; dos pacientes que ingresaron con 110 y 120 mseg no sufrieron modificaciones durante el transcurso del estudio.

La duración del intervalo QT previa al tratamiento fue de 378 mseg, de 398 mseg en el primer control y de 395 mseg en el segundo.

Efectos colaterales

Fueron poco significativos: sequedad de boca en un paciente, congestión nasal en un paciente, visión borrosa en dos pacientes y cefalea en dos pacientes. La paciente excluida del estudio por prolongación del intervalo QRS no presentó manifestaciones subjetivas.

DISCUSION

El acetato de flecainida fue sintetizado en 1975 por Schmid¹ a partir de una serie de benzamidas caracterizadas por poseer en sus anillos uno o más átomos de hidrógeno sustituidos por flúor y una cadena lateral formada por una amida heterocíclica. Se forma condensando la 2-aminometilpiridina con 2,2,2 trifluoretil 2,5 bis (2,2,2 trifluoroetoxi) benzoato, para

dar un compuesto intermedio que es luego hidrogenizado y ligado al ácido acético, para formar el acetato de flecainida. La propiedad antiarrítmica de las benzamidas está ligada a la alcalinidad de la amida nitrogenada y a la naturaleza de su unión con el anillo heterocíclico.^{2,3}

Como antiarrítmico se encuentra incluido dentro del grupo I de la clasificación de Vaughan-Williams y acerca de su mecanismo de acción debemos tener presente que:

1) Posee acción anestésica local altamente efectiva, de una potencia cinco veces mayor que la de la procainamida.

2) A dosis bajas no modifica el umbral eléctrico y disminuye en forma moderada la velocidad de conducción, en tanto que a dosis elevadas aumenta el potencial umbral y disminuye muy significativamente la velocidad de conducción.

3) No modifica el potencial de reposo aun a altas concentraciones. Se observa una significativa reducción en la altura del potencial de acción que, al no estar modificado el potencial de reposo, es atribuible a la reducción del potencial *overshoot*.

4) Prolonga el potencial de acción (en forma similar a la amiodarona).

5) Modifica la relación dv/dt .

6) Disminuye el automatismo de las fibras de Purkinje (en forma similar a la lidocaína), en tanto que sobre las fibras musculares inespecíficas tiene efecto similar a la quinidina.

7) Prolonga el período refractario en las vías accesorias, determinando bloqueo anterógrado y retrógrado. Además, aumenta la refractariedad anterógrada en la conducción AV.

8) No tiene acción sobre los canales lentos de calcio.

Los datos aportados por los trabajos de Hodess y colaboradores⁴ y Verdouw y colaboradores⁵ en el tratamiento con acetato de flecainida de arritmias inducidas en animales de experimentación con cloroformo, aconitina, metacolina y ligadura coronaria sugieren que la supresión de las mismas se debe a que deprime los mecanismos de reentrada y los focos de automatismo aumentados. El período refractario fisiológico en la red de Purkinje es mayor

que el de las fibras ventriculares inespecíficas y la acción del acetato de flecainida probablemente se basa en que aproxima estos valores, reduciendo la conducción decremental y el bloqueo unidireccional en las fibras de Purkinje, con lo que inhibe las vías de reentrada y la génesis de los latidos ventriculares prematuros. Reduce además la despolarización diastólica espontánea y el automatismo de los marcapasos ectópicos, con poco o ningún efecto sobre los nódulos sinusal y auriculoventricular.

En un trabajo anterior⁶ referimos los resultados obtenidos en el control de arritmias ventriculares con el empleo de acetato de flecainida en dosis única de 2 mg/kg/peso por vía parenteral. En 35 pacientes portadores de extrasistolia ventricular (promedio 1.020 EV/hora, con rango entre 90 y 3.000) se obtuvo al cabo de 5 a 25 minutos de administrada la droga una supresión del 100% de EV, que perduró hasta las 6 horas en 25 pacientes (71,4%) y hasta las 12 horas en 8 (22,8%), con una duración promedio para todos los pacientes de 498 ± 121 minutos. En experiencias similares, Hoback y colaboradores⁷ refieren supresión del 93% de EV en 12 pacientes administrando 1 a 2 mg/kg/peso, y Somani⁸ supresión completa de EV en 9 de los 10 pacientes.

Según Conard y colaboradores,⁹ en sujetos normales luego de una dosis única por vía oral o parenteral, la vida media de la flecainida es de 14 horas.

Anderson y colaboradores¹⁰ encontraron en pacientes sometidos a tratamiento prolongado una vida media de $18,8 \pm 3,8$ horas (rango de 14,1 a 25,7 horas).

Estos datos avalan la utilización de la flecainida en dos tomas diarias y el eventual empleo de una sola toma.

Nuestra experiencia empleando dos tomas diarias fue altamente favorable, teniendo en cuenta que ingresaron al estudio 30 pacientes portadores de extrasistolia ventricular crónica estable, demostrada por dos registros Holter con 6 días de intervalo, y que en varios casos la misma había sido resistente al empleo de otras drogas antiarrítmicas.

El registro Holter obtenido al séptimo día de tratamiento permitió observar supresión com-

pleta de la EV en 23 pacientes y del 85-98% en 5 pacientes.

Los pacientes sin supresión completa recibieron un incremento de la dosis (de 200-300 a 400 mg y en un caso de 400 a 600 mg), obteniéndose a los 28 días supresión completa en 26 pacientes, y del 85-98% en dos, de lo que resulta que la droga fue inefectiva en un solo paciente, si bien cabe señalar que en éste, aunque persistió la extrasistolia ventricular, desaparecieron las crisis de taquicardia ventricular recurrente. Estos datos son suficientes para confirmar la efectiva potencia antiarrítmica de la flecainida.

Las modificaciones electrocardiográficas (moderada prolongación del intervalo P-R y del complejo QRS) son similares a las descritas por Anderson y colaboradores,¹⁰ aunque menores que las referidas por Duff y colaboradores.¹¹

En nuestra serie una paciente incrementó el QRS de 140 a 200 msec, determinando la supresión preventiva del tratamiento, en tanto que en los 29 restantes las modificaciones de P-R y QRS no obligaron siquiera a reducir la dosis.

Debe señalarse la falta de modificación del intervalo QT, cuyo alargamiento en el tratamiento antiarrítmico es responsable de arritmias ventriculares severas (síndrome del QT prolongado).

Los efectos colaterales fueron escasos y de poca significación; la visión borrosa observada por nosotros en dos pacientes y referida por otros investigadores^{10,11} es atribuida a parálisis del músculo ciliar (acción anestésica local). Es de destacar la ausencia de intolerancia gastrointestinal observable con otras drogas antiarrítmicas (quinidina, disopiramida, mexiletina).

En resumen, consideramos que el acetato de flecainida es un antiarrítmico de notable eficacia, de simple administración (dos tomas diarias), desprovisto de efectos hemodinámicos deletéreos y de acciones colaterales significativas, por lo que representa un positivo aporte a la terapéutica antiarrítmica ventricular.

ORAL FLECAINIDE ACETATE FOR THE TREATMENT OF VENTRICULAR EXTRASYSTOLES

Intravenous and oral administration of the

antiarrhythmic agent flecainide acetate have been recently considered very useful for the treatment of several types of ventricular arrhythmias. We report the results obtained with the oral administration of this drug in patients (p) with recurrent premature ventricular contractions and with or without ambulatory ventricular tachycardia. The study was performed in 30 p (19 males, 11 females) with ages ranging from 14 to 69 years (mean: 46.2 years) and with different types of heart diseases (Table 1). A twice daily dose of 100-200 mg of oral flecainide acetate was initially administered, and incremented up to 300 mg when no favorable response was observed (Table 2). All p were included in the study in accordance with rigid criteria and following a standard protocol. The latter included ambulatory monitoring (ECG Holter) performed 7 days and 24 hs before, and 7 and 28 days after the treatment was initiated. Complete disappearance of ventricular arrhythmias was observed in 26 p, a reduction of premature ventricular contractions incidence of 85 to 98 per cent was documented in 2 p, no change was registered in 1 p. In the remainder the drug was discontinued due to QRS prolongation and the occurrence of atrial fibrillation at the 7th day of treatment. Other electrocardiographic findings in 29 p were observed: 1) a P-R interval average prolongation of 15 and 17 per cent at the 7th and 28th day of treatment, respectively; 2) a QRS complex average widening of 14 and 6 per cent at the above mentioned controls; and 3) no significant change of the Q-T interval duration. In 1 p the control QRS complex duration of 140 msec was increased to 200 msec at the 7th day of treatment. Minor side effects appeared in several p (blurred vision in 2, headache in 2,

others in 2) but in none interruption of treatment was considered necessary by the authors or suggested by the p. This study suggests that oral flecainide acetate is very useful for the treatment of ventricular extrasystoles, with easy daily dosing, and with few exceptions it does not cause significant side effects.

BIBLIOGRAFIA

- Schmid JR, Seebeck BD, Henrie CL, Bannitt EH, Kvam DC: Some antiarrhythmic actions of a new compound, R 818, in dogs and mice. *Fed Proc* 34: 775, 1975.
- Bannitt EH, Coyne WE, Schmid JR, Hendel A: Antiarrhythmic N-(Aminoalkylene) trifluoroethoxybenzamides and N-(Aminoalkylene) trifluoroethoxy naphthamides. *J Med Chem* 18 (II): 1130-1134, 1975.
- Bannitt EH, Brown WR, Coyne WE, Schmid JR: Antiarrhythmics synthesis and antiarrhythmic activity of N-(Piperidylalkyle) trifluoroethoxybenzamides. *J Med Chem* 20 (6): 821-826, 1977.
- Hodess DB, Follanssee WP, Spear JF, Moore EN: Electrophysiological effects of a new antiarrhythmic agent, flecainide, on the intact canine heart. *J Cardiovasc Pharm* 1 (4): 427-439, 1979.
- Verdouw PD, Deckers JW, Conard GL: Antiarrhythmic actions of flecainide acetate in the ischemic porcine heart. *J Cardiovasc Pharm* 1 (4): 473-486, 1979.
- Abitbol H, Califano JE, Abate C, Beilis P, Castellanos H: Use of flecainide acetate in the treatment of premature ventricular contractions. (Aceptada publicación *Amer Heart Journal*.)
- Hoback J, Hodges M, Francis GS, Sharma B, Asinger RW: Flecainide, a new antiarrhythmic agent: effect on ventricular premature beats. *Circulation* 58: II-246, 1978.
- Somani P: Antiarrhythmic effects of flecainide. *Clin Pharm Ther* 27: 464-470, 1980.
- Conard GJ, Carlson GL, Frost JW, Ober RE: Human plasma pharmacokinetics of flecainide acetate (R 818), a new antiarrhythmic agent, following single oral and intravenous doses. *Clin Pharm Ther* 27: 464-470, 1980.
- Anderson JL, Steward JR, Perry BA, Van Hamersveld D, Johnson TA, Conard GL, Chang SF, Kvam DC, Pitt B: Oral flecainide acetate for the treatment of ventricular arrhythmias. *N Engl Jour Med* 305 (9): 474-477, 1981.
- Duff HJ, Roden DM, Maffucci RJ, Vesper BS, Conard GJ, Higgins SB, Oates JA, Smith RF, Woosley RL: Suppression of resistant ventricular arrhythmias by twice daily dosing with flecainide. *Am Jour Cardiol* 48: 1133-1140, 1981.