

# Efecto proarrítmico

**ALBERTO CARLI**

Director del Consejo de Electrocardiografía, Electrofisiología, Marcapasos y Arritmias "Dr. Antonio Battro" (1990)

Trabajo recibido para su publicación: 11/91. Aceptado: 12/91

Dirección para separatas: Iberá 2925, Buenos Aires, Argentina

Para aquellos que ya tenemos una edad adecuada, hablar o escribir sobre un tema suele confundirse con hacerlo sobre nuestra propia vida. Cuando la cuestión analizada es un tema terapéutico tendemos, consecuente e irrefrenablemente, a anecdotizar acerca de nuestra experiencia profesional.

Veinticinco años atrás los cardiólogos contábamos con unas pocas drogas de uso antiarrítmico: la quinidina, la digital (olvidada a menudo en su acción sobre el ritmo cardíaco) y, en escasas oportunidades, la procainamida. Nuestra juventud y aquella pobreza terapéutica hacían que la frustración fuera un acompañante habitual en el hospital y en el consultorio.

El desarrollo de nuevos fármacos fue creando una suerte de espejismo que nos hizo suponer, con una soberbia infundada, que teníamos las armas suficientes y adecuadas para tratar con eficacia todas las arritmias. Asumimos que "borrando" las mismas eliminábamos el peligro de muerte que algunas de ellas estaban preanunciando. En fin, confundíamos al señor con los lacayos.

En esta desigual batalla los médicos fuimos descubriendo que los medicamentos usados tenían otros efectos, además de aquellos por los que los juzgábamos benéficos. Entre esos efectos colaterales se encontraba uno que es motivo del presente artículo: el proarrítmico.<sup>1</sup>

Se habla de su existencia cuando, después de iniciado un tratamiento con drogas antiarrítmicas, de manera impredecible y sin relación con las dosis utilizadas, se provoca una nueva arritmia o bien se exacerba una preexistente, en ambas circunstancias más grave que la básica.<sup>2</sup>

Ya desde la definición, modificada de Bigger, encontrará el lector algunas de las dificultades que el tema conlleva. Ni breve ni concisa y probablemente incompleta.

En el momento en que iniciamos un tratamiento antiarrítmico sabemos que podrá ser eficaz o ineficaz. Debemos agregar, ahora, que también podrá ser perjudicial. Este efecto (proarrítmico) podrá presentarse de inmediato (**precoz**) o de manera **tardía**, en el curso evolu-

tivo del tratamiento y **de la enfermedad**.

Los efectos proarrítmicos de aparición precoz tienen, en apariencia, un abordaje más simple. Las dificultades aparecen en la valoración de los tardíos. ¿Cómo afinar nuestro criterio para obviar o disminuir la influencia de la variabilidad espontánea de las arritmias? Varios son los métodos propuestos para este fin: a) métodos estadísticos;<sup>3</sup> b) seguimiento en el tiempo;<sup>4,5</sup> c) registros electrocardiográficos dinámicos de larga duración (72-96 horas)<sup>2</sup> y d) el comportamiento de una arritmia dada en el laboratorio de electrofisiología.<sup>6</sup>

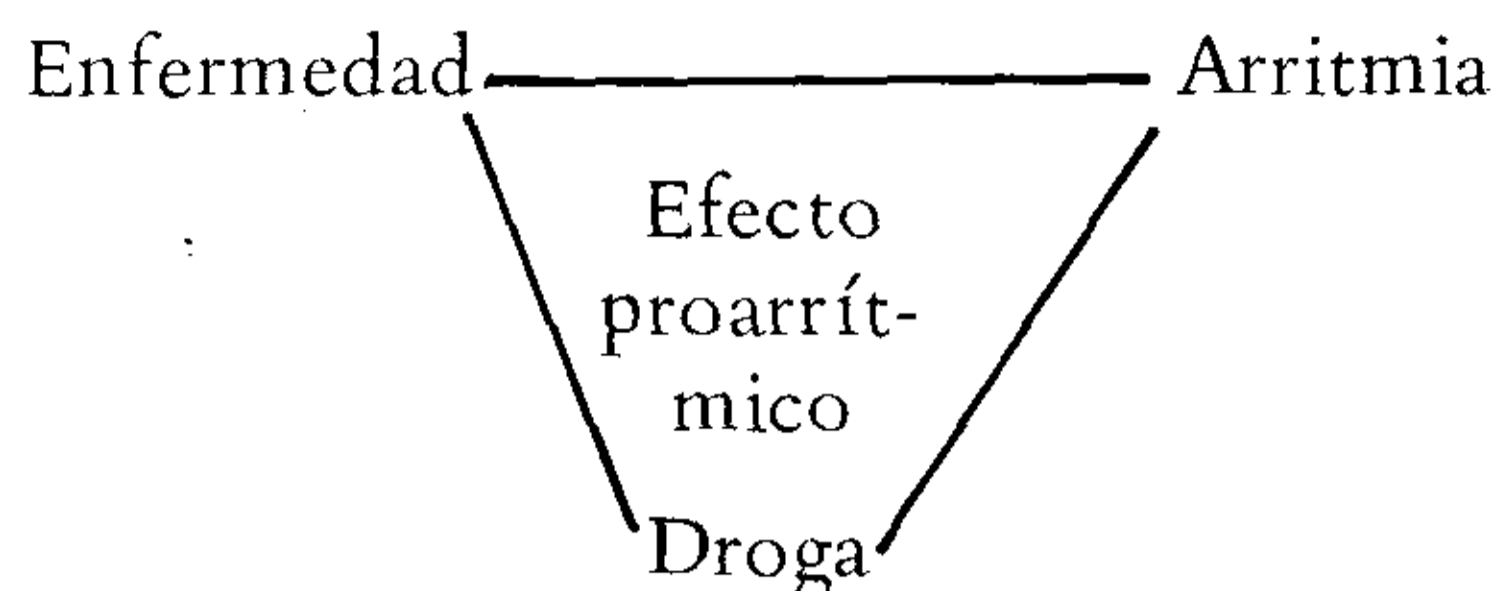
Otro de los aspectos a considerar será el efecto "puro" del fármaco en la génesis de la arritmia (**efecto proarrítmico primario**) y situarlo en el marco clínico en el que ocurre, para así reconocer las interacciones con otros factores: isquemia, anormalidades electrolíticas o metabólicas, interacción de drogas, ejercicio, mecanismos autonómicos, etc. (**efecto proarrítmico secundario**).<sup>7</sup>

Hasta aquí pensará el lector que son más los problemas presentados que las soluciones aportadas, pero ésta es la intención del autor, que no tiende a complicarlo sino a evitar que se simplifique un tema complejo.

Volvamos sobre lo dicho. Antes mencionaba lo difícil que es valorar el efecto proarrítmico tardío e hice hincapié en la variabilidad espontánea de las arritmias y en la relación lógica entre fármaco y enfermedad. Quisiera agregar que se sabe poco acerca de la evolución "natural" de las alteraciones del ritmo y se debe aceptar lo difícil que es, en un paciente dado, reconocer si el efecto proarrítmico es primario o secundario, siendo lo más probable una mezcla de ambos.

El efecto proarrítmico es tan amplio como para ir desde un simple cambio asintomático en la complejidad y la frecuencia de una arritmia (eventos no severos) hasta la muerte, sin que se pueda hacer, por razones obvias, un pronóstico a largo plazo de la evolución entre estos dos estados extremos, de no mediar la obligada suspensión del fármaco causante. Dicho de otra manera, de la relación existente (e interactuante)

entre enfermedad, arritmia y droga, no se puede conocer mucho desde el punto de vista temporal porque esta última debe ser necesariamente suspendida.



Lo que sí se conoce en la actualidad es que hay un orden gradual según el cual habrá un mayor riesgo de sufrir este efecto proarrítmico cuanto más grave sea la arritmia tratada y la enfermedad de base, con observaciones de su aparición en un 2% y un 8% de los pacientes tratados por arritmias benignas y potencialmente malignas y entre un 8% y un 20% en aquellos que presentaron arritmias malignas en el momento de iniciar su tratamiento.<sup>8-10</sup>

Por otro lado se ha detectado una serie de factores que favorecerían su instalación: 1) una historia previa de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular; 2) la existencia de disfunción ventricular izquierda; 3) el uso de altas dosis de drogas antiarrítmicas (en especial de la clase Ic); 4) la existencia de un QT<sub>c</sub> basal prolongado; 5) la existencia de fibrilación auricular y 6) el uso simultáneo de digital y diuréticos.<sup>10, 11</sup>

Para finalizar con este breve repaso del tema debemos recordar que las alteraciones del ritmo provocadas por drogas antiarrítmicas pueden ser bradi o taquiarritmias, tanto supra como ventriculares,<sup>2</sup> y que se reconoce una serie de "patrones" que sugieren la existencia de un efecto proarrítmico: 1) la aparición de una *torsade de pointes* que desaparece al suspender la droga (en especial clase Ia o III); 2) la reaparición de una TV monomórfica incesante (con todos los de clase I pero en especial Ic); 3) el empeoramiento de una extrasistolia ventricular; 4) la provocación de un *flutter* o fibrilación ventricular (con los de clase Ic); 5) la transformación de una TV no sostenida en una sosteni-

da; 6) el aumento de la frecuencia de una TV y 7) la facilitación (altamente discutible) en la producción de TV en el laboratorio de electrofisiología.<sup>2, 12, 13</sup>

Estas líneas han sido escritas con el objeto de que, una vez leídas, el lector recuerde: 1) la existencia de un efecto colateral grave en el uso de las drogas antiarrítmicas, que puede llevar a la muerte a su paciente; 2) que toda arritmia es un epifenómeno, no la enfermedad y 3) que deberá ser especialmente cuidadoso en la utilización de estos fármacos; más cauto cuanto más necesario considere su uso.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Podrid PJ, Lampert S, Graboyes TB, Blatt CH, Lown B: Aggravation of arrhythmia by antiarrhythmic drugs. Incidence and predictors. *Am J Cardiol* 1987; 59: 38E.
2. Bigger JT, Sahar DI: Clinical types of proarrhythmic response to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1987; 59: 2E-9E.
3. Michelson EL, Morganroth J: Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording. *Circulation* 1980; 61: 690.
4. Toivonen L: Spontaneous variability in the frequency of ventricular premature complexes over prolonged intervals and implications for antiarrhythmic treatment. *Am J Cardiol* 1987; 60: 608.
5. Schmidt G, Ulen K, Barthel P, Goedel-Meinen L, Jahus G, Baedeker W: Spontaneous variability of simple and complex ventricular premature contractions during long time intervals in patients with severe organic heart disease. *Circulation* 1988; 78: 296.
6. Buxton AE, Rosenthal ME, Marchlinski FE, Miller JM, Flores B, Josephson ME: Usefulness of the electrophysiology laboratory for evaluation of proarrhythmic drug response in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 835.
7. Kennedy HL, Sprague MK, Homan SM, Seilens M, Weins RD, Janosik DL, Redd RM, Buckingham TA: Natural history of potentially lethal ventricular arrhythmias in patients treated with long-term antiarrhythmic drug therapy. *Am J Cardiol* 1988; 64: 1289.
8. Velebet U, Podrid P, Lown B, Cohen BH, Grayboys TB: Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. *Circulation* 1982; 65: 886.
9. Podrid PJ, Lampert S, Grayboys TB, Blatt CM, Lown B: Aggravation of arrhythmias by antiarrhythmic drugs. Incidence and predictors. *Am J Cardiol* 1987; 59: 38E.
10. Seater W, Lampert S, Podrid PJ, Lown B: Clinical predictors of arrhythmia worsening by antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1988; 61: 349.
11. Morganroth J: Risk factors for development of proarrhythmic events. *Am J Cardiol* 1987; 59: 32E.
12. Rosen MR, Wit AL: Arrhythmic actions of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1987; 59: 10E.
13. Josephson ME: Antiarrhythmic agents and the danger of proarrhythmic events. *Ann Intern Med* 1989; 11: 101.