

Nuevos Tratamientos Farmacológicos para la Fibrilación Auricular

Elina VALERO⁽¹⁾ Ricardo PESCE⁽²⁾

Relampa 78024-452

Valero E, Pesce R. Nuevos tratamientos farmacológicos para la fibrilación auricular. Relampa 2008; 21(3): 152-161.

RESUMEN: Cuando se habla de fibrilación auricular, la mayor preocupación siempre está relacionada a sus complicaciones, especialmente a los fenómenos tromboembólicos provocando accidente vascular cerebral. Por ello, uno de los puntos más importantes en esta situación es saber cómo debemos adecuar el tratamiento farmacológico en las varias situaciones provocadas por la fibrilación auricular y sus complicaciones. Eso también es una preocupación de la industria farmacéutica, ya que la población añosa está aumentando en todos los continentes y seguro que, de forma progresiva, lo mismo ocurre con los casos de fibrilación auricular. Se están probando y lanzando nuevas drogas en el mercado, de allí la importancia de este artículo, el que se propone a discutir, de manera amplia y clara, nuevas oportunidades de tratamiento para esos pacientes, puesto que la gran preocupación en esas situaciones es intentar al máximo posible revertir a esos pacientes a ritmo sinusal.

DESCRIPTORES: canales de sodio, fibrilación auricular, drogas antiarrítmicas, intervalo QT largo, pro arritmia.

Las drogas antiarrítmicas son, sin duda, una herramienta esencial en el tratamiento de la fibrilación auricular (FA).

Aunque en este momento estamos en los albores de una gran explosión terapéutica en torno a la ablación selectiva de esta arritmia, sin embargo no va a ser posible para todos los pacientes por distintos motivos. No es factible pensar en ablacionar a los millones de pacientes que en todo el mundo padecen los distintos tipos de FA. Los costos de aplicación de esta tecnología serían cuantiosos y, por otra parte, no existe suficiente número de electrofisiólogos con la formación adecuada para llevar adelante estos procedimientos, ni salas de electrofisiología completamente equipadas.

Por todas estas razones, las posibles complicaciones y también por las bondades de la terapéutica farmacológica, ésta continuará estando presente en el tratamiento de esta arritmia.

El ACC, AHA, ESC y la HRS han establecido una serie de guías para el tratamiento de esta arritmia según su forma de presentación y el contexto clínico en que se produce¹.

Cuando se detecta una FA paroxística de reciente comienzo que puede cursar sin síntomas o ser estos de muy poca envergadura, se aconseja anticoagulación y se la tratará de acuerdo a los síntomas. Si es persistente, se hará anticoagulación y control de frecuencia admitiéndose que puede el paciente permanecer en FA. Si se intenta revertir a ritmo sinusal, se darán drogas antiarrítmicas y/o

(1) Staff electrofisiología Sanatorio Ateneo.

(2) Jefe electrofisiología Sanatorio Ateneo.

Dirección para correspondencia: Cerviño 3454, Buenos Aires (1425), Argentina. e-mail: valeroelina@argentina.com

Trabalho recebido em 08/2008 y publicado en 09/2008.

cardioversión continuándose luego con drogas según la necesidad.

Si la FA paroxística es recurrente y oligosintomática, se procede a anticoagular y controlar la frecuencia sin administrar drogas antiarrítmicas para la prevención del nuevo episodio. Si es sintomática, se intentará el tratamiento con drogas y se llegará a la ablación y a la administración de antiarrítmicos si ésta no fuera totalmente exitosa.

Recuperado ya el ritmo sinusal, debe encararse el tratamiento a largo plazo. Podrá esquematizarse según la patología de base del paciente. En caso de no padecer patología cardiovascular, lo que ha dado en llamarse "FA aislada" o bien cuando la patología cardiovascular es mínima, se indica tratamiento con flecainida, propafenona o sotalol, dejando según las normas a la amiodarona y el dofetilide para un segundo tiempo. Si bien ese orden medicamentoso está avalado por numerosos estudios, debemos decir que la mejor droga es aquella que es bien tolerada por el paciente y con la que el médico tratante tiene mejor experiencia y conocimiento. Tal vez también podrá pensarse como primera elección en la indicación de una ablación transcatéter.

Si la enfermedad que da origen a la arritmia es la hipertensión arterial, debe tomarse en cuenta que la hipertrofia ventricular izquierda puede significar mayor riesgo de proarritmia para alguna de estas drogas. En esta circunstancia, la amiodarona o el sotalol (también útil para el tratamiento de la hipertensión) serán de primera elección.

Cuando está presente la enfermedad coronaria, el dofetilide o el sotalol son la primera elección y la amiodarona o la ablación podrán ir detrás de ellas.

Finalmente la otra circunstancia que obliga a una selección más cuidadosa de la droga es la insuficiencia cardíaca. Siendo la amiodarona o el dofetilide las primeras en emplearse, quedará para un segundo plano la ablación transcatéter.

Efectos adversos

Son éstos los que obligan a un seguimiento estrecho de los pacientes. Todas las drogas tienen efectos indeseables. Algunas de ellas graves como son las arritmias ventriculares que pueden incluso provocar la muerte o el impacto sobre distintos órganos, algunas veces irreparables, otras modificables con la suspensión. En el cuadro 1, se listan una serie de efectos adversos con distintas drogas antiarrítmicas y, en el cuadro 2, aquellos relacionados con la amiodarona. Algunas necesitan recaudos especiales, como el dofetilide, cuya dosis debe relacionarse con la edad, la función renal, la relación peso corporal/altura, y además es necesario internar

al paciente para comenzar con su administración por los potenciales efectos arritmogénicos.

La motivación para reinstaurar el ritmo sinusal tiene sustento en la mejora de la función ventricular, de la calidad de vida, tal como resultó del ensayo clínico SAFE-T (Sotalol-Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial) y no para obviar la necesidad de anticoagulación que sigue siendo una indicación obligada de primera elección².

Sin embargo, las terapias que están aprobadas por oficinas con relevancia mundial en cuanto al seguimiento de los efectos de estas drogas, como la Food and Drug Administration de EEUU y las asociaciones profesionales y científicas como son el ACC/AHA/ESC, en cuanto a mantener el ritmo sinusal, tienen varias limitaciones y una serie de recaudos derivados de los efectos colaterales de estas drogas ya enunciados.

A esto deberán agregarse las inquietudes de los investigadores y la industria que han dado como resultado la aparición de una serie de nuevas dro-

CUADRO 1
EFECTOS ADVERSOS DE LAS DROGAS ANTIARRÍTMICAS

Dofetilide	Prolongación del QT, torsades de pointes, debe iniciársela en el hospital y es necesario ajustar la dosis a la función renal, tamaño corporal y edad. ajustar la dosis a la función renal, tamaño corporal y edad.
Flecainide	Hipotensión, riesgo de arritmias ventriculares. Contraindicada en enfermedad coronaria, hipertrofia marcada del VI, insuficiencia cardíaca.
Ibutilide	Prolongación del QT, torsades de pointes.
Propafenona	Hipotensión, aleteo auricular con alta frecuencia ventricular, arritmias ventriculares. Contraindicada en enfermedad coronaria, hipertrofia marcada del VI, insuficiencia cardíaca.
Quinidina	Prolongación del QT, torsades de pointes.

CUADRO 2
EFECTOS ADVERSOS DE LA AMIODARONA

Microdepósitos corneanos	(>90%)
Neuropatía óptica/neuritis	(≤ 1%-2%)
Coloración azulada de la piel	(4%-9%)
Fotosensibilidad	(25%-75%)
Hipotiroidismo	(6%)
Hipertiroidismo	(0.9%-2%)
Toxicidad pulmonar	(1% - 17%)
Neuropatía periférica	(0.3% anual)
Hepatotoxicidad	(enzimas elevadas (15%-30%), hepatitis y cirrosis (<3%, 0.6% anual)
Bradycardia, prolongación del QT, flebitis, constipación.	

gas antiarrítmicas con mayor selectividad de acción sobre la aurícula y casi sin acción sobre los ventrículos, lo que obvia la pro arritmia sobre esa cavidad.

Nuevas Drogas antiarrítmicas

El tratamiento preventivo de la FA puede realizarse empleando drogas con acción múltiple impactando varios mecanismos electrofisiológicos diferentes simultáneamente. Esto se consigue con drogas como la amiodarona o el dronedarone.

Por otra parte, el uso de drogas con mecanismos únicos implica el empleo de bloqueantes selectivos de los canales iónicos auriculares, y/o facilitadores de las uniones "gap". Estos enfoques presuponen un entendimiento cabal de los mecanismos electrofisiológicos comúnmente presentes en la FA. Sin embargo, lejos estamos de conocerlos profundamente en cada caso³.

Intentando hacer una clasificación de las nuevas drogas antiarrítmicas se les podría dividir en a) agentes selectivos sobre la aurícula con propiedades para el bloqueo de los canales iónicos, b) drogas similares a la amiodarona, pero sin yodo, con posibilidad de bloqueo sobre múltiples canales (drogas clase III) y c) drogas sin actividad selectiva sobre los canales iónicos.

Drogas con actividad selectiva sobre la aurícula

Estas drogas se desarrollaron para evitar la acción arritmogénica sobre los ventrículos. Idealmente evitan el bloqueo de los canales de Na o la prolongación del intervalo QT. Fundamentalmente están basadas en el conocimiento de que las corrientes rectificadoras ultrarrápidas demoradas (I_{kur}) existen en la aurícula pero no en el ventrículo. Incluyen los bloqueadores de I_{kur} , bloqueantes selectivos auriculares de los canales de sodio, los bloqueantes sobre los receptores muscarínicos M_2 y los antagonistas de los receptores 5-HT₄. En la tabla 1, se encuentra un listado de estas drogas con su lugar de acción.

TABLA 1

DROGAS CON ACCIÓN SELECTIVA SOBRE LA AURÍCULA

Vernakalant RSD1235	Inhibidor selectivo de los canales de K	I_{kur} , I_{to} , I_{Na} , I_{KACH}
AVE0118	Inhibidor selectivo de los canales de K	I_{kur} , I_{to}
AZD 7009	Inhibidor selectivo de los canales de K y Na	I_{kr} , I_{Kur} , I_{Na}

Vernakalant

Ésta es la droga más representativa del grupo y también la que más cerca está de aplicación clínica⁴⁻⁶. Es un bloqueador frecuencia dependiente del canal de sodio y del canal de potasio de activación tem-

prana. Tiene indicación para revertir la FA y volver al ritmo sinusal (se lo emplea por vía endovenosa) y para mantenimiento de este ritmo con la administración oral. Demostró ser efectivo y seguro⁷. Roy, et al.⁷ emplearon la droga en 56 pacientes con FA de duración entre 3 y 72 horas. El porcentaje de pacientes que terminaron el episodio se incrementó con el aumento de la dosis. Se ensayaron 0.5mg, 1mg, por un lado, y 2 mg y 3 mg/kg de peso corporal, por otro. La eficacia fue mayor con 2 y 3 mg/kg comparado con placebo ($p=0.0003$) y también fue diferente en la comparación entre los dos regímenes de administración ($p=0.002$). El tiempo medio a la terminación del episodio desde el comienzo de la primera infusión fue de 11 minutos con un rango entre 1 y 59 minutos.

Camm, et al.⁸ presentaron recientemente un análisis de seguridad incluyendo la fase 3 de la investigación con 4 ensayos randomizados, placebo controlados y 1 abierto donde se evaluó el empleo de la droga para la conversión al ritmo sinusal de la FA o el aleteo auricular. La administración era endovenosa durante 10 minutos en dosis de 3 mg/kg; si la arritmia continuaba presente luego de 15 minutos, se hacía una segunda inyección de 2 mg/kg. Se incluyeron 737 pacientes bajo droga y 315 con placebo para convertir la FA o el aleteo auricular con una duración entre 3 horas y 7 días. Los resultados fueron a favor de Vernakalant 52% vs 4% ($p<0.0001$).

Sin duda y por tratarse de un estudio de seguridad, toda la atención estaba centrada en los efectos indeseables. La incidencia de arritmias ventriculares fue similar a la del grupo placebo pero se registró una fibrilación ventricular en el período de observación entre 0 y 2 horas en un paciente con estenosis aórtica severa e infarto agudo de miocardio que desarrolló hipotensión luego de la inyección de la droga y metoprolol vía oral. En el período de observación hasta 24 horas, hubo un caso de TV en torsión de puntas de 9 latidos en un pacientes con aleteo auricular que había recibido una primera dosis de la droga e inmediatamente una infusión endovenosa de ibutilide.

Bajo tratamiento con vernakalant, se comunicaron hipotensión y bradicardia más frecuentemente que con placebo especialmente durante el período de las 2 primeras horas pero las presiones sistólicas <90 mmHg y las frecuencias cardíacas <40/minuto se produjeron en forma similar con droga y placebo. Ambos parámetros mejoraron en el período de observación entre 2 a 24 horas. Los pacientes en los que revirtió la arritmia tuvieron descenso de la frecuencia cardíaca. Entre aquellos que permanecieron con la arritmia, no hubo descenso en la frecuencia, sí una prolongación significativa de la duración del complejo QRS y un incremento en el valor del QTc con respecto al basal. Una mayor proporción de

pacientes en el grupo vernakalant con respecto al placebo tenían intervalos QTc mayores de 500 ms en los minutos 10 y 35. A los 90 minutos, los valores eran similares a los del grupo placebo. Estas modificaciones en la duración del complejo QRS y el intervalo QTc no se acompañaron de aumento en las arritmias ventriculares. La droga puede ser muy efectiva por la posibilidad de restaurar la contractilidad auricular y el efecto muy específico sobre las corrientes iónicas auriculares.

AVE0118

Esta droga tiene características muy similares al vernakalant con modificaciones de los canales iónicos que se encuentran en mayor densidad en la aurícula. En animales, prolongó el período refractario, la longitud de onda en una forma dependiente de la dosis, redujo la inducibilidad de FA y revirtió la FA persistente sin alterar el intervalo QT⁹.

AZD7009

También tiene efectos fundamentales en la aurícula y sus acciones son mezcla del bloqueo de los canales iónicos (I_{kur}), de la corriente de sodio (I_{Na}) y de la corriente rectificadora de potasio (I_{to})^{10,11}. Se encuentra aún en fase II. Se estudió en 122 pacientes con FA persistente, se revirtió la arritmia en aproximadamente 26 minutos¹². Prolongó el intervalo QT (40-80 ms) con QTc sobre 550ms. Un paciente padeció una TV no sostenida en torsión de puntas. Efectos indeseables fueron también bradicardia, hipotensión y náuseas (más comunes que con placebo $p < 0.001$).

Otras drogas con similares propiedades están listadas en la tabla 2.

TABLA 2
OTRAS DROGAS CON PROPIEDADES IMPORTANTES
SOBRE LA AURÍCULA

• Azimilide	I_{kr} , I_{ks}
• Tedisamil	I_{kr} , I_{to} , I_{K-ATP} , I_{kur} , I_{Na}
• Rotigaptide	Modificador de la unión-Gap
• Serotonina	Receptor Serotoninico 5-HT4
• Bloqueante Muscarínico	Receptor M2

Azimilide

Se encuentra entre las drogas más representativas de este grupo. Es una droga de clase III que bloquea los componentes rápidos y lentos de los canales rectificadores de las corrientes de potasio¹³. Prolonga la duración del potencial de acción y los períodos refractarios de aurícula y ventrículo. Tiene una vida media de 4 días, se metaboliza en el hígado y se administra en una sola toma diaria lo que la hace también útil por la falta de necesidad de tomar la droga con horario^{14,15}.

El objetivo de estos investigadores fue verificar el empleo de azimilide en dosis de 100mg versus

placebo para buscar la utilidad en el comienzo, terminación y prevalencia de la FA en un grupo de pacientes post infarto de miocardio (estudio ALIVE)¹⁶. Se incorporaron 3.381 pacientes post infarto agudo de miocardio entre 5 a 21 días. Con función ventricular izquierda deteriorada (fracción de eyección entre 15 y 35%). Se les randomizó y administró droga 100 mg y placebo. Noventa y tres pacientes tenían FA basal y otros 27 la tuvieron luego de ser randomizados. La droga demostró ser segura y efectiva para pacientes con estas características. Los pacientes con FA basal tuvieron mayor mortalidad ($p=0.0006$). Entre aquellos con FA bajo azimilide y aquellos con placebo, no hubo diferencia en la mortalidad ($p=0.82$). Desarrollaron FA menos pacientes bajo droga que bajo placebo ($p=0.04$). En la reversión al ritmo sinusal, no hubo diferencia estadística con respecto al placebo ($p=0.076$). Durante un año de seguimiento, hubo más pacientes en ritmo sinusal con droga que con placebo ($p=0.04$).

En un estudio comparativo en la aurícula dilatada del conejo, entre AZD7009, azimilide y AVE0118, las tres drogas aumentaron el período refractario efectivo de la aurícula, previnieron la inducción de FA y restauraron rápidamente el ritmo sinusal¹⁷. Sin embargo, aún no existen estudios similares en el ser humano.

Tedisamil (KC8857)

Prolonga la duración del potencial de acción tanto en aurícula cuanto en ventrículo y bloquea las corrientes I_{to} , I_{kr} , I_{ks} , I_{kur} , I_{K-ATP} , I_{Na} .

Esta droga pertenece a la clase III debido a estos efectos sobre el potencial de acción y a la prolongación del intervalo QT. Se lo caracterizó por sus propiedades anti isquémicas y rápidamente se reconoció su efecto bradicardizante y la prolongación del intervalo QT. En fase II, se demostró como una droga para emplear en la angina de pecho aumentando el umbral al dolor con descenso de los ataques anginosos, aumento de la capacidad de ejercicio en el treadmill y descenso de los signos electrocardiográficos inducidos por la isquemia^{18,19}.

Su acción es mayor en la aurícula que en el ventrículo, pero tiene uso-dependencia. La vida media es de 8 a 13 hs. Hohnloser S, et al.²⁰ la emplearon en un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, placebo controlado en dosis secuenciales ascendentes para la reversión de la FA. En total, en 201 pacientes con FA o aleteo auricular sintomático de breve duración entre 3 y 48 hs. En un primer paso, recibieron placebo o tedisamil a 0.4 mg/kg de peso corporal, luego pasaban a una dosis mayor 0.6 mg/kg administradas en forma endovenosa.

El punto final primario era la observación del número de pacientes que revertían al ritmo sinusal

entre 60 seg y 2.5 hs. Con la dosis de 0.4mg/kg, revirtió el 41% y, con la dosis mayor (0.6 mg/kg), el 51%, sin diferencia estadística entre sí, pero sí con respecto al placebo ($p < 0.001$). El tiempo medio a la reversión no difirió entre las dosis 35 ± 27 min (0.4 mg/kg) 34 ± 21 min (0.6 mg/kg). El intervalo QTc se incrementó 60 ms con tedisamil 0.4 mg/kg con una prolongación del intervalo QT > 550 ms (3%) y con 0.6 mg/kg la prolongación llegó al 11%. La incidencia de proarritmia fue del 1.8%, un paciente con TV monomorfa sostenida pero que terminó espontáneamente y otro con un episodio de torsión de punta no sostenida.

Rotigaptide

El rotigaptide puede ser el prototipo de una nueva clase de drogas antiarrítmicas. Concentraciones terapéuticas aumentan la conductancia de las uniones "gap" y reducen la magnitud y la cinética de la inactivación en reposo en forma dependiente de la concentración de droga^{21,22}.

Puede ser efectiva para tratar formas reentrantes de arritmias pues mejora la conducción y previene la formación de circuitos reentrantes²³.

La alternancia discordante de los potenciales de acción crea grandes gradientes de refractariedad que pueden ser los mecanismos encadenados con la onda T alternante y la arritmogénesis.

Como el acoplamiento intercelular actúa para mantener la sincronización de la repolarización entre células, el desacople intercelular, por ejemplo durante un episodio isquémico, hipertensión arterial, etc., puede iniciar alternancias discordantes y la restauración del acoplamiento intercelular, con rotigaptide, por la mejora en la unión "gap" (expresada en la Conexina 43) puede suprimir esta discordancia arritmogénica²⁴.

Guerra, et al.²⁵ emplearon el rotigaptide en diferentes formas de FA. Estudiaron 21 perros divididos en tres grupos: control (7 animales), FA por insuficiencia mitral provocada (7 animales) y también en 7 animales con insuficiencia cardíaca. La duración de la FA está aumentada con respecto al basal (16 ± 25 seg) en la insuficiencia mitral (786 ± 764 seg) y en la insuficiencia cardíaca (883 ± 684 seg) $p = 0.013$. A 50 nmol/l de rotigaptide, la duración de la FA se redujo marcadamente en los animales con insuficiencia mitral (14 ± 16 seg, 96% de reducción, $p < 0.001$). No así en la FA de la insuficiencia cardíaca (1622 ± 355 seg).

La modulación de las uniones gap con rotigaptide redujo la vulnerabilidad a la FA en este grupo de animales con insuficiencia mitral en un nivel similar a los controles pero no afectó la arritmia en el modelo con insuficiencia cardíaca. Esto puede significar un nuevo aporte terapéutico para algunas formas específicas de FA.

Pilsicainide

Es una droga de clase IC, bloqueante puro de los canales de sodio con una farmacodinámica lenta. Tiene un efecto depresor sobre la conducción intraauricular y un efecto prolongado sobre el período refractario efectivo auricular²⁶. Estudios experimentales de Hirose, et al.²⁷ sugieren que la droga produce un bloqueo en la unión entre la vena pulmonar superior y la aurícula izquierda. Éste sería el mecanismo por el que previene la FA inducida por estimulación vagal que se origina en dicha vena. Además, demostró ser más efectiva para prevenir la FA de este origen que aquella que nace en la aurícula derecha.

En pacientes con FA paroxística, la droga prolongó el período refractario efectivo de la vena pulmonar distal y la unión de las venas pulmonares con la aurícula izquierda. Este aislamiento farmacológico de la vena pulmonar con pilsicainide y la supresión de las descargas focales pueden prevenir el desarrollo de FA luego de una ablación inexitosa²⁸.

Su rol en la FA crónica parece ser menor vinculado con la reducción en el bloqueo de estos canales en relación al uso-dependencia. El estudio PSTAF (Pilsicainide Supresión Trial on Atrial Fibrillation) se realizó en pacientes con FA persistente y de reciente comienzo. Se revirtió en 90 minutos el 40% de los pacientes con FA < 7 días. En los pacientes con FA < 6 meses, el 21% estaba en ritmo sinusal en 2 semanas²⁹.

Okishige K, et al.³⁰ emplearon pilsicainide en dosis de 50 mg en 58 pacientes y placebo en otros 50 durante 2 semanas para tratar FA \geq de 48h y \leq a 6 meses de duración. El ritmo sinusal se reinstauró en el 22.4% de los pacientes bajo droga activa y en el 2% de aquellos con placebo ($p = 0.002$). No hubo diferencias en los efectos adversos, la droga fue bien tolerada y moderadamente efectiva.

Bepridil

Yoshida T, et al.³¹ demostraron que bepridil, un bloqueante múltiple de los canales iónicos puede emplearse para prevenir la FA paroxística. Apareta ser más efectiva para tratar circuitos reentrantes pequeños que aquellos anatómicamente grandes. Se comparó en forma randomizada bepridil, 200 mg/d ($n = 14$ pacientes) versus flecainide, 100 a 200 mg/d ($n = 15$ pacientes) o pilsicainide, 75 a 150 mg/d ($n = 23$ pacientes). Se consideró éxito si los episodios de FA descendían a menos del 50% entre 2 y 6 meses. La droga no demostró ser más efectiva que aquellas con que se la comparó y parece tener acción sobre el intervalo f-f.

Droneradone

Droneradone es un bloqueante de los canales I_{ks} y I_{kAch} y I_{Na} en las células auriculares. Además, es

CUADRO 3
DROGAS CON EFECTO SIMILAR A LA AMIODARONA

• Dronedarone	Ikr, Iks, ICa, Ito, INa, IK(Ach), α , β
• SSR149744C	Ikr, Iks, IKaCh, IKv1.5, INa Ito, α , β
• ATI -2042	Selectiva sobre la Aurícula Ikr, Iks, IKaCh, IKv1.5, ICa Ito, INa

un antagonista de los adrenoreceptores α/β y tiene poco efecto sobre los receptores tiroideos³². Se lo ha desarrollado con el fin de poder sustituir una droga tan efectiva como la amiodarona pero con múltiples efectos colaterales. En el cuadro 4, se listan los efectos compartidos³³.

CUADRO 4
AMIODARONA Y DRONEDARONE

Propiedades compartidas	Efectos no compartidos
Bloquea múltiples canales de K	Fibrosis pulmonar
Bloquea canales de Na+	Vida media plasmática muy larga
Bloqueo simpaticolítico	Efectos sobre la hormona tiroidea
Bloqueo de los canales de Ca++	
Antiisquémico y antifibrilatorio	
Mejora la FrEy del VI en la insuficiencia cardíaca	

Singh, et al.³⁴ condujeron dos ensayos clínicos llevados a cabo en forma separada en Europa, EEUU, Canadá, Sud-África, Australia y Argentina. Evaluaron 828 pacientes que recibieron dronedarone 400mg dos veces/día y 409 pacientes que recibieron placebo. El punto primario del ensayo era observar el tiempo a la primera recurrencia por FA o aleteo auricular. La droga fue sin duda más efectiva que el placebo, prolongó el tiempo a la primera hospitalización, también redujo su tasa y la muerte.

En el ensayo europeo y en el no europeo, se comparó la eficacia del placebo con respecto a la droga para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA. La droga redujo la incidencia a la primera recurrencia, así como los síntomas dentro de los 12 meses de la randomización. Tuvieron recurrencia el 75% del grupo placebo y el 64% del grupo dronedarone. El tiempo medio a la recurrencia fue 116 días con dronedarone (muchos asintomáticos con menor frecuencia cardíaca) y 53 con placebo.

También prolongó el tiempo a la recurrencia de la FA y prolongó el período refractario efectivo auricular. En este ensayo, no se evidenció una significativa prolongación del intervalo QT lo que evidencia una cierta selectividad sobre la aurícula.

Si bien no puede afirmarse que la droga tenga menos efectos colaterales que la amiodarona, los resultados de este estudio se inclinan por esta hipó-

tesis. Hubo mayor incidencia de elevación de la creatinina sérica con droga que con placebo (2.4% vs. 0.2%).

Los ensayos clínicos DAFNE, EURIDIS y ADO-NIS³⁵ indicaron también adecuada seguridad, buena eficacia de efecto antiarrítmico y bajo potencial proarrítmico en pacientes con bajo riesgo.

Sin embargo, el estudio ANDROMEDA³⁶ arrojó cierta preocupación cuando se trataron pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y moderada a severa disfunción ventricular izquierda.

Recientemente se presentó el estudio ATHENA^{37,38}, que analizó a 4628 pacientes con FA paroxística o persistente en pacientes mayores de 75 años con o sin otros factores de riesgo asociados. La aurícula izquierda manifiestamente dilatada (>50mm) y una fracción de eyección del VI <40%. Los pacientes fueron seguidos como mínimo 12 meses. Se los randomizó en dos ramas: droga 400 mg por vía oral (2301 pacientes) y placebo (2227 pacientes). Discontinuaron la droga en porcentaje similar (30.8% vs 30.2%) y completaron el protocolo también en forma similar (69.8 vs 69.2%). La dronedarone prolongó significativamente el tiempo a la primera hospitalización cardiovascular, o muerte en pacientes añosos con riesgo moderado a alto. La reducción en la hospitalización estuvo ligada principalmente a las menores admisiones por FA y por la mortalidad cardiovascular, especialmente la arrítmica, que fue menor en los pacientes bajo dronedarone. La suspensión del estudio se presentó en forma similar en ambos grupos placebo y droga indicando la buena tolerancia a la misma.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II

Estudios epidemiológicos sugieren que la inhibición del sistema renina-angiotensina con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

CUADRO 5
TRATAMIENTO CON DROGAS NO ANTIARRÍTMICAS PERO CON PROPIEDADES ANTIARRÍTMICAS

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
Bloqueadores de los receptores de la angiotensina II
Antagonistas de la aldosterona
Agentes antiinflamatorios y antioxidantes
Estatinas
Corticosteroides
Ácidos grasos omega-3 (aceite de pescado)
Ascorbato
Bloqueantes lentos de los canales de sodio
Terapia génica
Aplicación local de adenovirus transportando un HERG mutado
MicroRNA (mir)

y bloqueadores de los receptores de la angiotensina pueden prevenir la FA. En 9 ensayos clínicos controlados, se demostró que la inhibición del sistema renina angiotensina en un seguimiento entre 6 meses y 6.1 años era útil para la prevención de la FA de reciente comienzo y para la prevención primaria de la FA³⁹. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tienen mayor efecto protector (0.75, 95% CI 0.57-0.99) que los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (0.81, 95% CI 0.62-1.06). Por otra parte, los pacientes con insuficiencia cardíaca se benefician más (0.57, 95% CI 0.37-0.89). Estas drogas tienen un efecto de reducción del riesgo del 18% en FA de reciente comienzo y 43% de reducción en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Obviamente existen muchas formas de FA. Aquellas ligadas al postoperatorio inmediato se constituyen muchas veces en una situación preocupante en por otra parte un procedimiento quirúrgico exitoso. Estas drogas no demostraron su utilidad en esta condición. En el estudio AFIST II y III (Atrial Fibrillation Supresion Trial) se observó una reducción no significativa en la incidencia de la FA postoperatoria⁴⁰.

El trabajo de Hirayama⁴¹ incluyó 95 pacientes tratados con enzima convertidora (42) y placebo (53). En el grupo con droga, todos los pacientes eran hipertensos, sólo el 37% en el control. El seguimiento fue muy prolongado 8.3 ± 3.5 años. La sobrevida sin FA crónica tuvo amplia mejoría en el grupo tratado ($p < 0.0015$). Otro dato de interés es que la duración de la onda P, en pacientes seguidos durante 5 años, no aumentó en el grupo con enzima convertidora (26 pacientes) y sí lo hizo en el grupo placebo (30 pacientes) ($p = 0.0023$). No había diferencia entre los grupos en las mediciones de la onda P cuando comenzó el estudio ($p = 0.198$).

Estatinas

No se conoce exactamente cuál es el mecanismo por el que estas drogas previenen la recurrencia de FA, pero estas hipótesis incluyen un efecto inhi-

bitorio sobre la progresión de la enfermedad coronaria, modulación del tono autonómico, efectos antiinflamatorios y antioxidantes, y efectos antiarrítmicos directos con acción sobre los canales iónicos tal vez por acción sobre el contenido lipídico de las membranas celulares^{42,43}.

Fauchier L, et al.⁴⁴ realizaron un meta-análisis de seis ensayos randomizados comparando la droga con placebo. Dos estudios se realizaron en pacientes que fueron a cirugía, uno después de un síndrome coronario agudo. Un estudio de prevención secundaria se realizó en FA paroxística y dos en FA persistente. La dosis varió entre 10 y 80 mg/día. El seguimiento entre 1 y 6 meses. Se analizaron 1775 pacientes y 1782 en el grupo control. La prevalencia de FA fue menor en el grupo con estatina (9.3%) vs 12.4% en el control. Actuaron mejor en prevención secundaria que primaria. En suma, reducen la probabilidad de recurrencia de FA en 65% y menor riesgo de FA post quirúrgica en 40%.

Conclusiones

El importante número de drogas antiarrítmicas demuestra que aún no estamos en presencia de la droga ideal, cada una de ellas tiene una acción acotada y efectos indeseables a veces con provocación de arritmias ventriculares graves.

Drogas de la clase III mejorada, como la dronedarone, y nuevas clases de agentes antiarrítmicos, como las drogas que demoran la repolarización auricular, representan fuentes potenciales de un nuevo camino en la terapéutica antiarrítmica. Sin embargo, es aún precoz para decir que estos conceptos rendirán un fruto clínico.

Probablemente deba pensarse en la polimedica- ción atacando diferentes aspectos. Antihipertensivos, inhibidores de la enzima convertidora, antilipídicos, drogas antiarrítmicas, todas y cada una de ellas pueden emplearse haciendo obviamente hincapié en los aspectos fisiopatológicos y etiológicos.

Relampa 78024-452

Valero E, Pesce R. New pharmacological treatments of atrium fibrillation *Relampa* 2008; 21(3): 152-161.

ABSTRACT: When it comes to atrial fibrillation, the major concern is always related to its complications, especially thromboembolic phenomena causing vascular brain stroke. Therefore, of the most important aspects in this situation is to know how we should reason the pharmacological treatment in several situations caused by the atrium fibrillation and its complications. It is also the concern of the pharmaceutical industry, once the elderly population is on the rise in every continent, and of course progressively, the same can be said about the atrium fibrillation cases. New drugs are being tested and released on the market, hence the importance of this article whose proposal is to discuss, widely and clearly, new treatment opportunities for these patients, since the greatest concern in these situations is to try as hard as possible in order to reverse these patients to sinus rhythm.

DESCRIPTORS: sodium channels, atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, long QT interval, proarrhythmia.

Relampa 78024-452

Valero E, Pesce R. Novos tratamentos farmacológicos para a fibrilação atrial. *Relampa* 2008; 21(3): 152-161.

RESUMO: Quando se fala em fibrilação atrial, a maior preocupação sempre está relacionada às suas complicações, principalmente fenômenos tromboembólicos provocando acidente vascular cerebral. Por isto, um dos pontos mais importantes nesta situação é saber como devemos adequar o tratamento farmacológico nas várias situações provocadas pela fibrilação atrial e suas complicações. Isto também é uma preocupação da indústria farmacêutica, já que a população idosa está aumentando em todos os continentes e certamente, de forma progressiva, o mesmo está acontecendo com os casos de fibrilação atrial. Novas drogas estão sendo testadas e lançadas no mercado, daí a importância deste artigo, que se propõe a discutir, de uma forma ampla e clara, novas oportunidades de tratamento para estes pacientes, já que a grande preocupação nestas situações é tentar ao máximo possível reverter estes pacientes para ritmo sinusal.

DESCRITORES: canais de sódio, fibrilação atrial, drogas antiarrítmicas, intervalo QT longo, proarritmia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ACC/AHA/ESC Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854-906. *Circulation* 2006;114: 700-52. *European Heart J* 2006; 27: 1979-2030
- 2 Singh BN, et al. Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861-72.
- 3 Goldstein RN, Stambler BS. New antiarrhythmic drugs for prevention of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48: 193-208.
- 4 Dorian P, Pinter A, Mangat I, Korley V, Cvitkovic SS, Beatch GN. The effect of vernakalant (RSD1235), an investigational antiarrhythmic agent, on atrial electrophysiology in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 35-40.
- 5 Pratt C, et al. Efficacy and tolerance of RSD1235 in the treatment of atrial fibrillation or atrial flutter: results of a phase III, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (suppl 1): 10A.
- 6 Roy D, et al. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2355-61.
- 7 Roy D, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008; 117: 1518-25.
- 8 Camm JA, Wang J, Kilt TM. Cardiac rhythm safety of vernakalant hydrochloride injection in the 24 hour postdose periods in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. Poster presentation 29th annual scientific sessions of the Heart Rhythm Society, 4 may 2008 Personal communication.
- 9 Blaauw Y, Gogelein H, Tieleman RG, van Hunnik A, Schotten U, Allessie MA. "Early" class III drugs for the treatment of atrial fibrillation: efficacy and atrial selectivity of AVE0118 in remodeled atria of the goat *Circulation* 2004; 110: 1717-24.
- 10 Persson F, Carlsson L, Duker G, Jacobson I. Blocking characteristics of hERG, hNav1.5, and hKvLQT1/hminK after administration of the novel anti-arrhythmic compound AZD7009 *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 329-41.

- 11 Carlsson L, Chartier D, Nattel S. Characterization of the in vivo and in vitro electrophysiological effects of the novel antiarrhythmic agent AZD7009 in atrial and ventricular tissue of the dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 123-32.
- 12 Crijns HJ, et al. Safe and effective conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous AZD7009. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1321-31.
- 13 VerNooy RA, Mangrum JM. Azimilide, a novel oral class III antiarrhythmic for both supraventricular and ventricular arrhythmias. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5: 75-84.
- 14 Connolly SJ, Schnell DJ, Page RL, Wilkinson WE, Marcello SR, Pritchett EL. Dose response relations of azimilide in the management of symptomatic, recurrent, atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88: 974-9.
- 15 Pratt RL, et al. Cumulative experience of azimilide associated torsades de pointes ventricular tachycardia in the 19 clinical studies comprising the azimilide database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 471-7.
- 16 Pratt CM, et al. 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.
- 17 Lofberg L, Jacobson I, Carlsson L. Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the novel antiarrhythmic agent AZD7009: a comparison with azimilide and AVE0118 in the acutely dilated right atrium of the rabbit in vitro *Europace* 2006; 8: 549-57.
- 18 Dukes ID, Cleemann L, Morad M. Tedisamil blocks the transient and delayed rectifier K⁺ currents in mammalian cardiac and glial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254: 560-9.
- 19 Freestone B, Lip GY. Tedisamil: a new novel antiarrhythmic. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 151-60.
- 20 Hohnloser SH, Dorian P, Straub M, Beckmann K, Kowey P. Safety and efficacy of intravenously administered tedisamil for rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation or atrial flutter. *JACC* 2004; 44: 99-104.
- 21 Eloff BC, Gilat E, Wan X, Rosenbaum DS. Pharmacological modulation of cardiac gap junctions to enhance cardiac conduction: evidence supporting a novel target for antiarrhythmic therapy. *Circulation* 2003; 8: 3157-63.
- 22 Li J, Patel VV, Radice GL. Dysregulation of cell adhesion proteins and cardiac arrhythmogenesis. *Clin Med Res* 2006; 4: 42-52.
- 23 Lin X, Zemlin C, Hennan JK, Petersen JS, Veenstra RD. Enhancement of ventricular gap-junction coupling by rotigaptide. *Cardiovasc Res* 2008 May 12.
- 24 Kjølbye AL, Dikshiteyn M, Eloff BC, Deschênes I, Rosenbaum DS. Maintenance of intercellular coupling by the antiarrhythmic peptide rotigaptide suppresses arrhythmogenic discordant alternans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H41-9.
- 25 Guerra JM, et al. Effects of the Gap Junction Modifier Rotigaptide (ZP123) on Atrial Conduction and Vulnerability to AF. *Circulation* 2006; 114: 110-8.
- 26 Sato T, et al. Electropharmacologic effects of pilsicainide a pure sodium channel blocker, on the remodeled atrium subjected to chronic rapid pacing. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 812-20.
- 27 Hirose M, Ohkubo Y, Takano M, Hamazaki M, Sekido T, Yamada M. Mechanisms of the Preventive Effect of Pilsicainide on Atrial Fibrillation Originating From the Pulmonary Vein. *Circ J* 2007; 71: 1805-14.
- 28 Kumagai K, et al. Pilsicainide for atrial fibrillation. *Drugs* 2006; 66(16): 2067-73.
- 29 Atarashi H, et al. Conversion of recent onset Atrial Fibrillation by a single oral dose of Pilsicainide (Pilsicainide Suppression Trial on atrial fibrillation): The PSTAF Investigators. *Am J Cardiol* 1996; 78: 694-7.
- 30 Okishige K, Fukunami M, Kumagai K, Atarashi H, Inoue H, for the Pilsicainide Suppression Trial for Persistent Atrial Fibrillation II Investigators Pharmacological Conversion of Persistent Atrial Fibrillation Into Sinus Rhythm With Oral Pilsicainide Pilsicainide Suppression Trial for Persistent Atrial Fibrillation II. *Circ J* 2006; 70: 657-61.
- 31 Yoshida T, et al. Bepridil prevents paroxysmal atrial fibrillation by a class III antiarrhythmic drug effect. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 314-7.
- 32 Sun W, Sarma JSM, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589) a non-iodinated benzofuran derivative in the rabbit heart. Comparison with amiodarone. *Circulation* 1999; 100: 2276-83.
- 33 Kathofer S, Thomas D, Karle CA. The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone. *Cardiovasc Drug Rev* 2005; 23: 217-30.
- 34 Singh BN, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 9878-989.
- 35 Singh BN, et al. The EURIDIS and ADONIS trials: dronedarone for maintaining sinus rhythm in patients with atrial fibrillation/flutter. *Circulation* 2004; 110 (Suppl III): 741 (Abstract).
- 36 Sanofi-Aventis. Discontinuation of one of the studies (ANDROMEDA) with dronedarone, 17 January 2003 (press release). Paris: Sanofi-Aventis 2003.
- 37 Hohnloser SH, Connolly SJ, Crijns HJ, Page RL, Seiz W, Torp-Petersen C. Rationale and design of 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. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 69-73.
- 38 Hohnloser SH. Effects of dronedarone on cardiovascular outcomes in high risk patients with atrial fibrillation or atrial flutter results of the ATHENA Trial. Late

- breaking clinical Trials. *Heart Rhythm* 29th annual Scientific Sessions 2008.
- 39 Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; 152: 217-22.
- 40 White CM, Kluger J, Lertsburapa K, Faheem O, Coleman CI. Effect of preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use on the frequency of atrial fibrillation after cardiac surgery: a cohort study from the atrial fibrillation suppression trials II and III. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 817-20.
- 41 Hirayama Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy inhibits the progression from paroxysmal atrial fibrillation to chronic atrial fibrillation. *Circ J* 2005; 69: 671-6.
- 42 Banach M, Goch JH, Ugurlucan M, Mariscalco G, Rysz J. Statins in the prevention of postoperative atrial fibrillation: is there really no effect? *Am Heart J* 2008; 155: e53.
- 43 Gillis AM, et al. Beneficial effects of statin therapy for prevention of atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation. *Eur Heart J* 2008 May 13.
- 44 Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 828-35.