



Algo de historia

Something of history

Margarita Dorantes Sánchez

Servicio de Arritmias y Estimulación Cardíaca. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba

Esta sección fija de nuestra Revista pretende ofrecer algunos breves datos históricos sobre personalidades de la Cardiología o sobre la progresión en el tiempo de conceptos y síndromes eléctricos cardiológicos. Porque es preciso recordar que:

"If I have seen further it is by standing on the shoulders of giants"
Isaac Newton 1676.*

Y que: "Celebrating the past, shaping the future"
Estes III NAM, PACE 2003.

Las contribuciones a cada concepto y a cada entidad, a lo largo del tiempo, son muchas y por fuerza no podrán aparecer todos los investigadores que contribuyeron a su desarrollo porque se intenta que esta sección no sea extensa.

* Con frecuencia, las ideas geniales se han atribuido a distintos grandes hombres. ¿Quién las expresó primero? Lo importante es que se dijeron y que otros gigantes de la humanidad las tomaron como suyas. Esta frase fue atribuida a Jonathan Swift en Viajes de Gulliver (1767-1845). A Newton, quien la escribió en una carta (1676). A Fr Baconis De Verviam en "El progreso del saber" (1605). Antes aún, a Bernardo de Chartres (1130).

Nota: los nuevos datos referidos a la frase, me los ofrecieron los doctores Julio Álvarez y Roberto Marrero, a quienes les agradezco.

Correspondencia: Dra. Margarita Dorantes Sánchez. Servicio de Arritmias y Estimulación Cardíaca. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba. Correo electrónico: dorantes@infomed.sld.cu

Abreviaturas

FAA(s): fármacos antiarrítmicos; IM: infarto del miocardio; MS: muerte súbita; TdP: torsión de puntas; Proarr: proarritmia; AVM: arritmia ventricular maligna.

Proarritmia por fármacos antiarrítmicos

Prólogo

Los FAAs actúan alterando las propiedades cardíacas eléctricas para prevenir arritmias pero también tienen peligro potencial de inducir Proarr. Ésta se define como el empeoramiento de las arritmias preexistentes o la inducción de nuevas formas en un paciente dado y es el factor más importante que limita su empleo. Para mejorar esta situación, se desarrolla el entendimiento de los mecanismos fundamentales que causan las reacciones proarritmogénicas (que habrá que diferenciar de su ineficacia y de su variabilidad espontánea). La acción de estas drogas puede cambiar con la historia natural de la enfermedad de base y la valoración de su efectividad resultar

impredecible, incluso con la estimulación eléctrica programada, con sus limitaciones. Se trata de encontrar FAAs efectivos y no proarritmogénicos y se les considera incluso predictores independientes de MS. Esta terapia se enfrenta a varios hechos que la oscurecen: aparecen pocas drogas nuevas y fallan las antiguas, al tiempo que surgieron otras opciones muy efectivas como la ablación y el cardioversor-desfibrilador automático implantable. La mayor limitación de los FAAs es precisamente el riesgo de promover arritmias (Proarr).

La Proarr puede clasificarse en primaria o secundaria (división clínicamente útil). La primera ocurre cuando existe una interacción electrofisiológica adversa entre el FAA y la base anatómica y fisiológica del paciente, en ausencia de situaciones como la hipokalemia, la isquemia y otras. La secundaria depende del cambio producido por el FAA sobre otros factores (isquémicos, electrolíticos, metabólicos), que a su vez empeoran la arritmia.

La Proarr se manifiesta por: diferente morfología de la arritmia, taquicardia más rápida, menos tolerada, de más fácil inducción, más difícil terminación, más frecuente, incesante, inducible solo con FAAs, paso de eventos no sostenidos a sostenidos, aumento de la respuesta ventricular en la fibrilación y flutter auriculares, síncope y muerte. O la transformación de un evento no fatal en fatal.

Los conflictos de los FAAs pueden deberse a: acción multivariada, conducción lenta, bloqueo unidireccional, potencialidad selectiva, enlentecimiento de la conducción, heterogeneidad, diferente acción anterógrada-retrógrada, disminución de la frecuencia de descargas automáticas focales, aumento de la refractariedad. En ocasiones es poca su efectividad (de muy difícil evaluación) y se presentan cambios en su acción.

A veces la Proarr es impredecible y sus efectos secundarios cardiacos y extracardiacos dependen de causas diversas: estado del sistema de conducción, estructuras y función normales o no, medio circulante, más de una acción, diferencias locales de las propiedades de los tejidos, acción no uniforme, isquemia-acidosis. Con fuerte influencia de la susceptibilidad genética de cada paciente.

La línea divisoria entre sus acciones terapéutica y proarrítmica es sutil y habrá que manejar la necesidad de su empleo vs su peligrosidad.

En 1995 Rosen inició un artículo sobre los FAAs, con una frase de Charles Dickens en su novela "A tale of two cities": "It was the best of times, it was the worst of times..." Es aplicable a los FAAs: el mejor, porque se conoce más sobre los mecanismos que generan la actividad normal, los que inducen arritmias y la propia acción de estas drogas. El peor, porque algunos ensayos clínicos mostraron más víctimas que protección farmacológica de la MS y porque surgieron opciones terapéuticas muy valideras como la ablación y el cardioversor-desfibrilador automático implantable.

En 1985, Rahimtoola estableció cinco fases aplicables a muchos campos del saber, también a los FAAs: euforia, duda e incertidumbre, desilusión, reflexión y realidad; es exactamente lo que se ha vivido a lo largo de estos años en cuanto a los FAAs. Ellos pueden provocar: asistolia, bloqueo sinoauricular, fibrilación auricular, extrasístoles y taquicardia ventriculares, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular no sostenida, cambios en la morfología de la onda T, alternancia, aumento y dispersión del intervalo

QT, bloqueo de rama, onda TU, postdespolarizaciones tempranas, aplanamiento de la curva de frecuencia cardiaca. Sus mecanismos, diferentes y complejos, pueden provocar: mayor isquemia, hipoxia, dispersión de la refractariedad, más ventanas vulnerables, mayor variabilidad de la repolarización epicárdica vs la endocárdica vs la mediomiocárdica, mayor zona de conducción lenta y anisotropía, hiperkalemia, propensión al bloqueo unidireccional, acidosis.

De 1986 a 2012, en Medline aparecen 730 citas con palabra de búsqueda inicial "proarrhythmia". Ver Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 2011;17(4):374-6, sobre TdP, que complementa la sección de hoy.

En definitiva, se trata de no hacer peor el peor de los tiempos de los FAAs.

- 1920s se reconoció el síncope por droga.
- 1964 Selzer y Wray hicieron el monitoreo de un síncope por quinidina (empleada para el control de arritmias auriculares).
- 1977 Elharrery planteó la posibilidad de la Proarr.
- 1978 Morganroth opinó que los FAAs podían paradójicamente empeorar las arritmias, incluyendo el aumento de la ectopia ventricular, el QT prolongado y la inducción de la TdP.
- 1981 Nattel, Winkle y Oetgen en 1983, volvieron a plantear la Proarr.
- 1986 apareció por primera vez el término "proarrhythmia" en Medline.
- Josephson predijo que la supresión de las extrasístoles ventriculares no aumentaría la sobrevida. Tres años después el estudio CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) lo confirmó.
- 1988 El Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) mostró los efectos de la encainida, la flecainida, la imipramina y la moricizina en las arritmias ventriculares después del IM. El término "safelyfirst" fue acuñado como aviso para el empleo de la flecainida, cuando el CAPS demostró que ésta era efectiva para suprimir las extrasístoles ventriculares en pacientes con IM previo. Fue el tiempo de la inocencia y el optimismo en cuanto a los FAAs, que se tornó cuando el CAST reveló que las drogas que disminuían las arritmias post IM, resultaban también peligrosas. Aun así se pensó que el peligro era para pacientes de alto riesgo pero resultaban seguras para los de bajo riesgo y también para los

fármacos que llevaban años en el mercado sin problemas serios. El CAPS, ensayo aleatorio doble ciego, control-placebo, se hizo para determinar si los FAAs podían suprimir las arritmias ventriculares y ser tolerados a largo plazo por pacientes después de un IM, no se concibió para evaluar mortalidad ni tenía suficiente poder para hacerlo por el número de pacientes enrolados. La flecainida y la encainida fueron bien toleradas y el CAPS llegó a la supresión de la ectopia ventricular. La moricizina fue razonablemente efectiva con un perfil aceptable de efectos colaterales. Entonces, estos tres agentes se seleccionaron para realizar el CAST, con la hipótesis de que la supresión de las arritmias ventriculares asintomáticas o levemente sintomáticas después de un IM, reduciría la frecuencia de las muertes arrítmicas pero entonces la menor mortalidad en el grupo placebo originó grandes debates.

El CAST mostró un aumento de la mortalidad en pacientes después de un IM, con el empleo de encainida o flecainida y supresión de las extrasístoles ventriculares espontáneas; entonces sobrevino una confusión en cuanto al papel de los FAAs, la estratificación de riesgo y el lugar de la estimulación eléctrica programada para evaluar su eficacia. Fue una revolución para la comunidad médica dedicada a la arritmología, al desarrollo de drogas nuevas y al manejo de las existentes. La hipótesis era que las extrasístoles ventriculares después del IM eran factor de riesgo de MS y su supresión la disminuiría pero la mortalidad con la supresión de las extrasístoles ventriculares con encainida o flecainida fue tres veces más alta que en el grupo placebo.

- 1989 Todo cambió entonces en cuanto a los sujetos asintomáticos o con pocos síntomas y los FAAs. Se publicó The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction (estudiomulticéntrico, aleatorio, placebo-control). Los FAAs podían matar más que salvar.

El CASTI mostró 2,6 veces más mortalidad arrítmica en pacientes post IM con extrasístoles ventriculares tratados con flecainida y encainida. El CAST II fue interrumpido por mayor mortalidad con moricizina.

Algunas consecuencias del CAST:

- Nuevas indicaciones de la terapia antiarrítmica.
- Mejor entendimiento de los mecanismos a niveles clínico, experimental, celular, molecular y genético.
- Blancos a atacar con el empleo de FAAs y desarrollo del Gambito Siciliano.
- Desarrollo de antiarrítmicos con modos alternos de acción.
- Proarr como centro del desarrollo de los antiarrítmicos nuevos y selección clínica de los mismos en pacientes específicos.
- Ensayos multicéntricos.
Se perseguían dos objetivos: eliminar los síntomas y prevenir las arritmias ventriculares y la MS cardíaca pero era necesaria la reevaluación del papel de los FAAs.

La Proarr en el CAST se explicó por:

- A. Isquemia dependiente del enlentecimiento de la conducción.
- B. Mayor velocidad de conducción longitudinal que transversal en las fibras en ausencia de la droga. La flecainida provocaba mayor enlentecimiento de la conducción en ambas direcciones.
- C. Propensión al bloqueo de la conducción longitudinal por extrasístoles ventriculares y al bloqueo unidireccional. Mayor anisotropía funcional. Más larga zona de conducción lenta. Mayor variabilidad de la repolarizaciónepicárdica vs mediomiocárdica vs endocárdica y dispersión de la refractariedad.
- 1990 Podrid estableció las posibles manifestaciones de la Proarr:
 - I) Agravamiento de la arritmia existente
 - a) Aumento de las extrasístoles ventriculares (4 veces más) o repetitivas (parejas, taquicardia ventricular no sostenida)
 - b) Cambio de la naturaleza clínica de la arritmia
 - 1) Más frecuente.
 - 2) Más rápida.
 - 3) De mayor duración.
 - 4) Más difícil de hacerla cesar o incesante.
 - II) Nuevas arritmias
 - A. Taquicardia ventricular no sostenida a sostenida.
 - B. Fibrilación ventricular.
 - C. TdP.
 - D. Taquicardia ventricular polimórfica.
 - E. Taquicardia supraventricular.

III) Bradirritmia

- A. Disfunción sinoauricular.
- B. Bloqueo auriculoventricular.
- C. Bloqueo His Purkinje.

Greene clasificó las muertes luego del IM como arrítmicas y no arrítmicas.

- 1991 Se elaboró el Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian Gambit: a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms.
- Brugada habló de la mayor susceptibilidad a las arritmias reentrantes por flecainida.
- Echt publicó sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes que recibían encainida, flecainida o placebo.
- 1992 CAST II Investigators trató sobre el efecto de la moricizina en la sobrevida de los pacientes después de un IM.
- Greene publicó The CAST: First CAST...then CAST II.
- 1993 Epstein discutió la mortalidad que seguía a la supresión de las arritmias ventriculares por encainida, flecainida y moricizina después de un IM.
- 1994 Anderson explicó las posibles causas del aumento de la mortalidad en el CAST.
- 1995 Greenberg invocó la isquemia para la mayor mortalidad en el CAST.

- 1996 Waldo realizó estudios sobre la Proarr con sotalol.
- 1997 Julian publicó The European Myocardial Infarction Amiodarone Trial (EMIAT) Investigators. Randomized Trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction.
- Cairns publicó The Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT) Investigators Randomized trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations.
- 1998 Myerburg interpretó los resultados de los ensayos clínicos (EMIAT).
- Nattel presentó evidencias experimentales sobre los mecanismos proarritmogénicos de los FAAs.
- 2009 Postema publicó la creación de un sitio web sobre las drogas y el síndrome de Brugada (www.brugadadrugs.org). Tuvo como antecedente el sitio creado para el síndrome de QT largo, tiempo antes (www.qtdrugs.org). Viskin planteó que así como existen drogas torsadogénicas, hay que hablar de drogas brugadogénicas.

Se ha dicho que una de las metas de la farmacogenómica y de la medicina personalizada es: *The right dose of the right drug to the right person.* Ver Tabla 1 adjunta.

Tabla 1. Evidencia de mortalidad aumentada en pacientes con FAAs (Nattel 1998).

Estudio	Población	Resultados
A. CAST 1	Comparación prospectiva aleatoria de placebo, flecainida y encainida en pacientes post IM con extrasístoles ventriculares.	Aumento de la mortalidad total y MS con flecainida y encainida.
B. CAST 2	Comparación prospectiva aleatoria de placebo y moricizina, pacientes post IM con extrasístoles ventriculares.	Aumento de la mortalidad total y MS con moricizina.
C. IMPACT	Ensayo prospectivo aleatorio de mexiletina vs placebo en pacientes post IM con extrasístoles ventriculares.	Aumento de la mortalidad con mexiletina.
D. SWORD	Comparación prospectiva aleatoria de placebo vs D-sotalol en pacientes post IM con disfunción ventricular izquierda.	Aumento de la mortalidad total y MS con D-sotalol.
E. Coplen	Metanálisis de estudios placebo-controlados de quinidina para la fibrilación auricular	Aumento de la mortalidad con quinidina.
F. Flaker	Análisis retrospectivo de datos del ensayo SPAF.	Mayor mortalidad en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca con FAAs. Sin diferencia en ausencia de la insuficiencia.
G. Nattel	Análisis de datos de ensayos controlados de terapia con drogas antiarrítmicas para fibrilación auricular.	Mortalidad aumentada con quinidina, disopiramida, flecainida y sotalol.
H. Moosvi	Análisis retrospectivo de terapia empírica en pacientes con paro cardíaco.	Aumento del paro cardíaco recurrente en pacientes que recibían quinidina o procainamida, empírica.

*Se enlistan 8 estudios con riesgo de mortalidad aumentada con FAAs, 4 de ellos después de IM, 3 con fibrilación auricular y 1 con terapia empírica en sobrevivientes de paro cardíaco. Años de publicación de los mismos: 1) 1989 2)1992 3) 1984 4)1996 5) 1990 6)1992 7)1994 8)1990.

CAST: Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. IMPACT: International Mexiletine Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial. SWORD: Survival With Oral D-sotalol.

Recibido: 29 de agosto de 2012.

Aceptado: 30 de agosto de 2012.