

CARDIOVERSION FARMACOLOGICA EN FIBRILACION ARURICULAR

Orjuela G. Alejandro. Instituto Cardio-Neuro-Vascular Corbic Group - Fundación Universitaria Clínica Santa Catalina.

INTRODUCCION

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia crónica más común en todo el mundo, se puede presentar aún en ausencia de otra enfermedad subyacente y en corazones sanos (1) con una incidencia que se incrementa con la edad hasta 8%- 10% en personas mayores de 80 años. Con mayor frecuencia se presenta asociada a otras enfermedades como hipertensión, valvulopatías, falla cardíaca (2). Puede ser una arritmia recurrente que se clasifica de acuerdo a su cronicidad y duración en paroxística, la cual termina espontáneamente; persistente que requiere cardioversión ya sea eléctrica o farmacológica para restaura el ritmo sinusal y permanente, en la que se considera inapropiado a inútil el intento de cardioversión (3).

Aunque el estudio “Atrial Fibrillation follow-up of Rhythm Management study” (AFFIRM) demostró que no hay beneficio clínico en el intento de mantener ritmo sinusal en ese grupo de pacientes con FA quienes usaban antiarrítmicos y repetidas cardioversiones, siendo la cardioversión utilizada en ambos brazos del estudio (4,5).

Adicionalmente, la restauración del ritmo sinusal puede ser un importante objetivo terapéutico en pacientes jóvenes o altamente sintomáticos; así la cardioversión permanece como una intervención útil e importante. Frecuentemente usada en pacientes con FA (6).

HISTORIA

Desde los siglos XVII y XIX se usaba la terapia eléctrica para tratar diversas arritmias y actualmente se considera el tratamiento de elección para algunas de ellas. Carl y colaboradores describieron inducción de fibrilación ventricular al aplicar corriente galvánica en corazones de perros en 1850. Posteriormente John McWilliam documentó que la electricidad podía inducir fibrilación ventricular en un modelo canino. Esta teoría fue utilizada posteriormente por Batelli y Prevost para demostrar que no sólo se inducía fibrilación ventricular, sino que además usando la misma corriente se podía terminar esta arritmia (7,8).

En 1920 la compañía eléctrica Edison Power Company reporto casos de muertes de sus empleados mientras trabajaban con electricidad, el Hospital Jhon Hopkins estudió los efectos de la electricidad y sus aplicaciones. A partir de allí se desarrollaron dispositivos para administrar energía con fines médicos. Soy y colaboradores desarrollaron en 1955 el primer desfibrilador externo de corriente alterna, demostraron que la desfibrilación externa podía ser realizada con seguridad y efectividad (9).

En 1986 Sidney Alexander escribió a cerca de la cardioversión “El desarrollo de este método, comúnmente usado, es un brillante paradigma en el campo clínico y un profundo entendimiento de la ciencia básica, dando oportunidad a la mente preparada”. (10). Ahora más de 40 años después de este reporte el uso de la cardioversión eléctrica en FA se encuentra declinado porque recientes trabajos han demostrado que puede no ser necesaria en algunos pacientes en quienes se prefiere el control del ritmo.

CARDIOVERSION FARMACOLOGICA

El desarrollo de nuevos fármacos ha incrementado la popularidad de la cardioversión farmacológica, aunque persisten algunas desventajas, incluyendo el riesgo de taquicardia ventricular inducida por drogas u otras arritmias letales. La cardioversión farmacológica es menos efectiva que la cardioversión eléctrica, pero esta última requiere sedación o anestesia, mientras la farmacológica no.

No hay evidencia que el riesgo de tromboembolismo o ECV difiere entre ambos tipos de cardioversión, permaneciendo las recomendaciones de anticoagulación igual para ambos métodos. (6).

El entendimiento y el uso de las drogas antiarrítmicas (DAA) en FA requiere el entendimiento de las propiedades electrofisiológicas de la aurícula y los mecanismos de la FA, considerando los conceptos de remodelamiento eléctrico atrial y el papel de la capa muscular de las venas pulmonares.

La teoría más ampliamente usada en el mecanismo de la FA es la propuesta por Moe (11), quien proponía que la perpetuación de la FA obedecía a múltiples frentes de ondas viajando a través de la aurícula. Este concepto desarrollado por Allesie con la teoría de los circuitos reentrantes (12). Peng-Sheng Chen explica esta teoría haciendo énfasis en las venas torácicas, basado en las características de las mismas concluyendo que son altamente arritmogénicas por poseer en las desembocaduras fibras musculares separadas por tejido fibrótico, lo cual posee alta anisotropía (13).

La figura 1 muestra las características del remodelamiento inducido por la FA y los cambios de los periodos refractarios en relación con el tiempo de uso de las DAA y la cardioversión.

La cardioversión farmacológica es frecuentemente usada en la conversión a ritmo sinusal de FA paroxística o de reciente inicio (menor de 48 horas de duración). Se ha demostrado la eficacia de los antiarrítmicos de clase I y III, cuando se compararon con placebo, acortaron el tiempo de cardioversión agudamente entre 30 7 60 minutos; o subagudamente (de pocas horas a días).

Los agentes que han probado mayor eficacia en cardioversión son: Amiodarona, dofetilide, flecainide, ibutilide, propafenona. Los menos efectivos son betabloqueadores, calcioantagonistas, digoxina, disopiramida, procainamida y sotalol (6).

Las razones clínicas para restaurar y mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA incluyen: Mejoría de los síntomas, prevención de taquicardiomiopatía y falla cardiaca. Existen algunas consideraciones a tomar en cuenta cuando se utilizan medicamentos para cardioversión farmacológica: Tiempo y porcentaje de cardioversión, vía de administración, duración del evento arrítmico y la historia de la enfermedad estructural cardiaca.

En pacientes con cardiopatía isquémica, falla cardiaca congestiva los antiarrítmicos clase I están contraindicados por el alto riesgo de proarritmia (14). Los DAA clase IC son más efectivas en FA de corta duración, si es de menos de 24 horas de duración, la probabilidad de cardioversión es de 90% con la administración intravenosa de flecainida o propafenona. Si el episodio dura días a semanas la eficacia se reduce considerablemente. Las DAA del grupo III son menos efectivas que las de clase IC en cardiovertir exitosamente los episodios cortos de FA, pero son eficaces en cardiovertir episodios prolongados (15).

MECANISMOS DE CARDIOVERSION

Los estudios han demostrado que las DAA basan sus efectos en la prolongación de la longitud de onda de los frentes de onda fibrilantes (16), así en la medida que aumenta la longitud de onda, el número de frentes de onda disminuye y la probabilidad estadística de terminar la FA aumenta. En teoría el efecto de los calcioantagonistas es menos compatible con la hipótesis de los frentes de onda.

Otra teoría explica la perpetuación de FA se basa en ondas en espiral que rotan a partir de un centro con menor velocidad (17). Los calcioantagonistas pueden disminuir la velocidad del rotor, incrementa el radio y así pierde su capacidad de mantener la arritmia, resultando en cardioversión. Como lo demostraron Kawase y colaboradores utilizando el calcioantagonista pilsicainide (18).

Aún no está claro porque los DAA clase IC son tan efectivas en la cardioversión de FA de reciente inicio mientras fallan en las FA de larga duración, probablemente se explica por la remodelación atrial de la FA crónica.

Las DAA clase III actúa prolongando el período refractario efectivo (PRE). Los antiarrítmicos que prolongan el PRE son agentes efectivos en la cardioversión de FA

RECOMENDACIONES DE CARDIOVERSION FARMACOLOGIA EN FA. ACC/AHA/ESC

Clase I

Flecainida, propafenona, ibutilide dofetilide son indicados en cardioversión farmacológica de FA (Nivel de evidencia A) (3).

Clase IIa

1. Amiodarona es una opción razonable para la cardioversión de FA (Nivel de evidencia A).
2. Una dosis única oral de propafenona o flecainida ("pill in the pocket) puede ser administrada para terminar la FA de reciente inicio fuera del hospital. Puede ser usada seguramente en pacientes sin enfermedad nodosinusal, bloqueo de rama, síndrome de QT largo, síndrome de Brugada o enfermedad estructural cardiaca. Se debe administrar un betabloqueador o un calcioantagonista no dihidropiridínico para evitar la posible conducción rápida de un flutter atrial eventual. (Nivel de evidencia C).
3. La amiodarona puede ser administrada en un paciente ambulatorio con FA paroxística o de reciente inicio cuando no es necesario restaurar el ritmo sinusal rápidamente (Nivel de evidencia C).

Clase IIb

La administración de quinidina o procainamida puede ser considerada para cardioversión farmacológica en FA pero la utilidad de estos agentes no ha sido bien establecida. (Nivel de evidencia C).

Clase III

1. Digoxina y sotalol pueden ser nocivos cuando son administrados para cardioversión farmacológica de FA y no están recomendados. (Nivel de evidencia A).
2. Quinidina, procainamida, disopiramida y dofetilide no deben ser iniciados fuera del hospital para cardioversión de FA a ritmo sinusal. (Nivel de evidencia B)

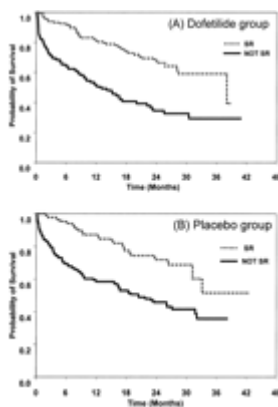
FARMACOS CON EFICACIA COMPROBADA

DOFETILIDE

Kobayashi y cols evaluaron el efecto clínico y electrofisiológico de dofetilide IV en el manejo de FA de reciente comienzo (<7días) y taquicardia paroxística supraventricular. Administraron 2.5a 5 ucg/Kg. de dofetilide intravenosamente para terminación de arritmias y para estudios electrofisiológicos, administraron 3ucg de carga y siguieron con 2 ucg/Kg. IV por 45 minutos como dosis de mantenimiento. Dofetilide convirtió a sinusal el 54% de 13 pacientes con FA de reciente comienzo y terminó TSV en 4 de seis pacientes. En el estudio electrofisiológico, dofetilide proporcionalmente prolongo el período refractario efectivo de la aurícula, el ventrículo y las vías accesorias sin disminuir la conducción intracardiaca. Dofetilide previno la inducción de TSV en 7 de 13 pacientes.

El efecto del dofetilide en conversión de fibrilación auricular y flutter es dosis dependiente, mientras que con una dosis de 8 mcg/Kg. convirtió 31% de los paciente, la dosis de 4 mcg/Kg. convirtió solamente 12.5 %, aunque se observa una mejor respuesta en el grupo de los pacientes con flutter 54% contra 14.5%.

El estudio danés sobre Dofetilide (19) (DIAMOND) estudió, 506 pacientes con FA y flutter. Cardioversión ocurrió en 148 (59%) del grupo de dofetilide, y 86 (34%) del grupo placebo. En estos pacientes, la probabilidad de mantener ritmo sinusal por 1 año era 79% con dofetilide contra 42% con placebo ($P<0.001$). Dofetilide no tuvo efecto sobre mortalidad por todas las causa, pero la conversión y el mantenimiento de sinusal se asoció con la reducción importante en la mortalidad (relación de riesgo [RR], 0.44; 95% CI, 0.30 a 0.64; $P<0.0001$). Además, dofetilide se asoció con una disminución significativa en la relación de riesgo versus placebo para o toda - causa (RR, 0.70; 95% CI, 0.56 a 0.89; $P 0.005$) o falla cardiaca congestiva (RR, 0.69; 95% CI, 0.51 a 0.93; $P 0.02$) y rehospitalización.



El estudio SAFIRE (20), doble ciego, multicéntrico, controlado determinó la eficacia y la seguridad de dofetilide en convertir FA o flutter ritmo sinusal y mantenerlo por 1 año. Se randomizaron 325 pacientes a 125, 250, o 500 µg de dofetilide o placebo dos veces al día. Las dosis se ajustaron para QTc. Las ratas de cardioversión farmacológica para 125, 250, y 500 µg de dofetilide fueron 6.1%, 9.8%, y 29.9%, respectivamente, versus 1.2% para placebo (250 y 500 µg versus placebo; P=0.015 y P<0.001, respectivamente). Setenta por ciento de cardioversiones farmacológicas con dofetilide eran logradas en 24 horas y 91% en 36 horas. Para los 250 pacientes que exitosamente cardiovirtieron farmacológica o eléctricamente, la probabilidad de permanecer en ritmo sinusal a 1 año fue 0.40, 0.37, 0.58 para 125, 250, y 500 µg de dofetilide, respectivamente, y 0.25 para placebo (500 µg versus placebo, P=0.001). Dos casos de torsade de pointes ocurrieron, 1 en el día 2 y el otro en el día 3 (0.8% de todos los pacientes que tomaron la droga activa); 1 muerte cardíaca súbita, clasificada como pro arrítmica, ocurrida en el día 8 (0.4% de todos los pacientes tomando droga activa). La conclusión de este estudio fue que este agente es moderadamente efectivo en cardiovertir FA o flutter a ritmo sinusal y significativamente efectivo en mantener ritmo sinusal por 1 año. Con inicio de medicación intrahospitalaria. Se requiere ajuste de dosis con base en QTc y depuración de creatinina para minimizar un pequeño pero no despreciable efecto pro arrítmico.

En el estudio de dofetilide en pacientes con falla cardíaca se estudiaron 1518 pacientes sintomáticos con severa disfunción ventricular izquierda en 34 hospitales Daneses. Asignaron 762 pacientes para recibir dofetilide, y 756 para recibir placebo en un estudio doble ciego. El tratamiento se inició intrahospitalariamente e incluyó tres de días de ajuste de dosis y verificación. El punto final primario era la muerte de cualquier causa. Durante un seguimiento de 18 meses, 311 pacientes en el grupo de dofetilide (41 %) y 317 pacientes en el grupo placebo (42 %) (Relación de riesgo, 0.95; 95 por ciento intervalo de confianza, 0.81 a 1.11). El Tratamiento con dofetilide significativamente redujo el riesgo de hospitalización por empeoramiento de falla cardíaca (relación de riesgo, 0.75; 95 % intervalo de confianza, 0.63 a 0.89). Dofetilide fue efectivo en convertir FA a ritmo sinusal. Después de un mes, 22 de 190 pacientes con FA en la línea de base (12 por ciento) estaban en ritmo sinusal dofetilide, frente a sólo 3 de 201 pacientes (1 %) del grupo placebo. Una vez en ritmo sinusal, dofetilide fue significativamente más efectivo que placebo en mantener ritmo sinusal (la relación de riesgo para la reaparición de FA, 0.35; 95 %, intervalo de confianza, 0.22 a 0.57; P<0.001). Hubo 25 casos de torsade de pointes en el grupo de dofetilide (3.3 %) frente a ninguno en el grupo placebo. En conclusión este estudio demostró que en pacientes con falla cardíaca congestiva y fracción de eyección disminuida, dofetilide fue efectivo en convertir FA, previniendo su reaparición, y reduciendo el riesgo de hospitalización por empeoramiento de falla cardíaca. Dofetilide no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad.

Un intervalo QTc prolongado intervalo se considera una contraindicación para el uso de antiarrítmicos clase III, pero la influencia de un ligero incremento del QTc respecto al basal, sobre el riesgo o beneficio de tratamiento con una antiarrítmica clase III no ha sido aclarada suficientemente. Un subestudio prospectivo incluyó 703 pacientes del estudio el estudio DIAMON bajo el nombre de DIAMOND-CHF. Los pacientes incluidos tenían de moderado a severo compromiso de la función sistólica ventricular izquierda. El QTc basal se midió antes del inicio aleatorio de dofetilide, o placebo. Durante un seguimiento promedio de 18 meses (mínimo 1 año), 285 pacientes (41%) murieron. El QTc basal no tuvo ningún valor pronóstico sobre la supervivencia en

pacientes que recibieron placebo. En pacientes que recibieron dofetilide, un QTc basal <429 mseg se asoció con una reducción importante de riesgo (relación de riesgo 0.4, 95% CI 0.3 a 0.8). Con QTc creciente, el riesgo aumentó gradualmente, y para QTc >479 mseg, la relación de riesgo era 1.3 (0.8 a 1.9). Las conclusiones de este estudio fueron que un QTc basal dentro de límites normales se asocia con una reducción marcada de mortalidad en pacientes con falla cardíaca izquierda y disfunción sistólica ventricular izquierda tratados con dofetilide. Este es un indicio potencialmente importante de que pacientes con falla cardíaca pueden beneficiarse del tratamiento profiláctico con una droga antiarrítmica (21).

IBUTILIDE

Fue el primero de los DAA clase III aprobados por la FDA para cardioversión farmacológica de FA y flutter atrial. Ibutilide prolonga la repolarización de las células cardíacas por prolongar el potencial de acción y la duración del PRE en tejido atrial y ventricular. (6).

Los estudios in Vitro sugieren que los efectos electrofisiológicos de ibutilide son en parte por la activación de los canales lentos de entrada de sodio a bajas concentraciones y por la inhibición del componente rápido de los canales de potasio involucrados en la repolarización cardíaca a altas concentraciones. Similar a otros DAA clase III ibutilide en su efecto sobre la repolarización, ejerce también un efecto proarrítmico.

Ibutilide es efectivo en la terminación aguda de FA y flutter atrial, sobre todo cuando éstas arritmias son de corta duración (22), por no existir forma oral sólo es útil en la reversión aguda.

En un estudio de dosis-respuesta hubo asociación entre la frecuencia de reversión y la dosis administrada (23): 10%, 35%, 32% y 40% para 0.005, 0.010, 0.015 y 0.25 mg/kg de ibutilide, respectivamente. En otro estudio la cardioversión fue mucho mayor con ibutilide que con placebo (31% vs. 2%) (24).

Ibutilide se encontró superior a sotalol en cardioversión de FA (22). Se logró cardioversión en el 43% de los pacientes tratados con ibutilide contra sólo 11% de los pacientes que recibieron sotalol intravenoso. Comparado con procainamida, ibutilide convirtió el 51% de los pacientes contra 21% de los pacientes en el grupo de procainamida (25).

AMIODARONA

La amiodarona es un antiarrítmico clase III que puede ser administrada intravenosa, oralmente o en forma secuencial., es moderadamente efectiva en cardioversión de FA de reciente inicio (26), pero actúa en más lentamente y con menor eficacia que otros antiarrítmicos.

En un reciente metaanálisis (27). Se evaluaron diferentes estudios de cardioversión de Fa usando amiodarona y comparada con medicamentos clase IC y con placebo. La amiodarona mostró gran eficacia comparada con placebo a 6, 8 y 24 horas. No mostró eficacia dentro de las dos primeras horas post administración. Las DAA clase IC mostraron mayor eficacia dentro de las dos primeras horas, a las 3-5 horas y a las 6-8

horas, sin embargo ambos medicamentos fueron igual de efectivos las 24 horas. La incidencia y clase de efectos secundarios fue similar en ambos grupos, en los de clase IC, se presentó sin embargo flutter atrial con conducción 1:1 en tres pacientes de flecainida pero no en pacientes del grupo de amiodarona, este efecto se puede evitar adicionando a los antiarrítmicos de clase IC betabloqueadores.

Los efectos secundarios del uso de amiodarona oral son: bradicardia, hipotensión, disturbios visuales y náuseas. La aparición de flebitis es frecuente con la administración intravenosa.

FLECAINIDA Y PROPAFENONA

Flecainida y propafenona son drogas antiarrítmicas del grupo IC y han ampliamente usadas para cardioversión farmacológica de FA de reciente comienzo. Con un porcentaje de éxito mayor de 90% cuando se administra un bolo rápido intravenoso de 1-2 mg/kg. Hay escasos datos en la literatura de uso intravenoso Vs. oral de flecainida. En un estudio doble ciego (28). Alp y colaboradores utilizaron una dosis de 2 mg/kg (máximo 150 mg) de dosis intravenosa contra 2-4 mg (máximo 300 mg) de flecainida oral. Se encontró una mayor rapidez en cardioversión con la administración intravenosa (52 Vs. 110 minutos). Pero la tasa total de cardioversión no fue diferente a las 2 a 8 horas.

Con propafenona oral, existe mayor número de trabajos. En un estudio de 250 pacientes con FA de inicio menor de una semana, se administró a la mitad una dosis oral de 600 mg día de propafenona, el otro grupo recibió placebo. La tasa de conversión a ritmo sinusal con propafenona fue de 45% a las tres horas, 76% a la 8 horas comparado con 18 y 37% en el grupo control. El tiempo de cardioversión se encontró dentro de ocho horas. La cardioversión espontánea fue mayor en el grupo de pacientes sin enfermedad cardíaca estructural. Se excluyeron, sin embargo, pacientes con IAM reciente, alteraciones en la conducción y falla cardíaca.

Muchos trabajos han usado dosis única de 600 mg de propafenona con un porcentaje de éxito entre 56 a 83% dependiendo de la duración de la FA. Propafenona fue similar a una dosis oral de flecainida en cardioversión de FA y superior a quinidina y amiodarona (29).

Los efectos secundarios reportados fueron un discreto incremento en la duración del QRS, hipotensión, y como fenómeno proarrítmico aparición de flutter atrial, bradicardia, pausas y ritmo de la unión. Por la rapidez de su acción (dentro de 2-3 horas), la efectividad de cardioversión, su fácil uso y la dosis de carga única, se consideró a la propafenona como el medicamento de primera línea para pacientes con FA de reciente inicio basados en el concepto de "pill-in-the-pocket" (29,6)

En un estudio reciente (30), usando una dosis única de 200 a 300 mg de flecainida o 450 a 600mg de propafenona a pacientes con episodios de FA con fracción de eyección, superior a 50%, se instruyeron para autoadministrarse la dosis de carga del antiarrítmico. En 210 pacientes, durante un seguimiento de 15 meses se presentaron 618 episodios de FA en 165 pacientes. 94 % de los episodios se resolvieron dentro de las seis primeras horas. El porcentaje de hospitalizaciones se redujo de 15% a 1.6% respecto al año anterior.

De acuerdo con la evidencia presentada, flecainida y propafenona son buenos candidatos para un enfoque de píldora en el bolsillo en pacientes quienes identifican claramente sus episodios de FA, esta tiene una corta duración y no tienen más de dos episodios al mes. La efectividad de este enfoque puede mejorarse indicando al paciente la toma de 20-40 mg de propranolol con la dosis del antiarrítmico, ya que además de

prevenir la conducción rápida de un posible flutter; al disminuir la frecuencia ventricular, ayuda al control del síntoma.

QUINIDINA

Quinidina es un antiarrítmico del grupo IC. Se ha usado durante muchos años en el tratamiento de arritmias ventriculares. Administrada en dosis acumulada de 1000 a 1200 mg ha mostrado efectividad de 60-80% de cardioversión en FA. Aunque fue más efectiva que sotalol y en algunos estudios más efectiva que amiodarona intravenosa se su uso se encuentra en desuso para el tratamiento de la FA por que se asocia a mayor probabilidad de muerte súbita (31).

La quinidina debe administrarse en conjunto con betabloqueadores para disminuir el riesgo de conducción 1:1 Si la fibrilación se organiza en flutter. La administración de dioxina combinada con quinidina no se recomienda porque se asocia a una menor tasa de conversión.

NUEVOS AGENTES PARA CARDIOVERSION FARMACOLOGICA

AZIMILIDE

Es un nuevo agente que en el año anterior aún no se encontraba aprobado por la FDA. Bloquea los componentes rápido (I_{kr}) y lento (I_{ks}) de las corrientes tardías rectificadoras de los canales de potasio, posee capacidades antiarrítmicas a frecuencias cardíacas rápidas.

Comparado con placebo Azimilide fue superior en convertir a ritmo sinusal FA en el pos infarto agudo del miocardio (estudio ALIVE), (32); fue superior también en prevenir la aparición de FA nueva.

Pritchett y colaboradores (33) evaluaron la efectividad de azimilide a diferentes dosis 50, 100 y 125 mg comparada con placebo. Encontraron que dosis altas de azimilide 100 y 125 mg fueron efectivas en la reducción de episodios sintomáticos de FA.

TEDISAMIL

Es un medicamento bradicardizante y antianginoso que comparte características de antiarrítmicos del grupo III, bloquea varias corrientes de potasio incluyendo las corrientes tardías rectificadoras (I_k), las corrientes activadoras de calcio ($I_{k,ca}$), y los canales ATP-potasio ($I_{k,ATP}$). A altas concentraciones inhibe, también, la entrada rápida de sodio (I_{Na}) y cloro. Este compuesto viene siendo investigado para la terminación aguda de FA y flutter. (34).

TERCETILIDE

Es un compuesto emparentado con ibutilide, viene siendo investigado en forma intravenosa y oral para la terminación y prevención de FA y flutter. Por bloquear los canales I_{kr} prolonga el potencial de acción en animales y la repolarización en humanos sin ejercer otros efectos electrofisiológicos (6).

AMBASILIDE

Es un antiarrítmico clase III, bloquea no selectivamente componentes de los canales tardíos rectificadores de potasio, bloquea canales rápidos de sodio. Ambasilide terminó la arritmia en el 100% de los casos y previno la inducción en el 83% contra sotalol que

sólo terminó la arritmia en el 12% de los animales y no previno la inducción en ninguno.

DRONADERONA

Posee múltiples efectos electrofisiológicos incluyendo efectos clase IV de Vaughan Williams, tiene estructura similar a la amiodarona sin ser una molécula yodada, por lo que tiene menores efectos secundarios. Prolonga los períodos refractarios de la aurícula y el ventrículo. Inhibe canales Na, K, Ca y canales lentos tipo L de calcio, tiene además efectos antiadrenérgicos. Ha mostrado seguridad en prevención de la recurrencia de FA en pacientes con FA persistente: Estudio DAFNE y estudio AURIDIS, sin embargo aún no se usa como medicamento para conversión de FA (35).

FARMACOS FACILITADORES DE CARDIOVERSION ELECTRICA

En un intento por incrementar el éxito de la cardioversión eléctrica en aquellos pacientes con episodios más prolongados de FA o en quienes han fallado intentos previos de cardioversión eléctrica se administran medicamentos antiarrítmicos que hacen más probable la consecución de ritmo sinusal. Se trata de una combinación de medicamentos para la remodelación atrial en conjunto con antiarrítmicos seguidos de la administración de energía externa. Se han usado amiodarona, propafenona en conjunto con betabloqueadores. Se discute el beneficio de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los ARA II, moduladores de las uniones GAP, las estatinas, el aceite de pescado como medicamentos coadyuvantes en el manejo de la FA y facilitadores de cardioversión (36,37).

Ibutilide es más efectivo cuando se administra pretratamiento de cardioversión eléctrica, en un estudio utilizando ibutilide en pretratamiento de cardioversión eléctrica, el grupo pretratado con ibutilide se cardiovertió en el 100% contra 72 % del grupo no premedicado. El grupo restante de los pacientes no cardiovertidos inicialmente se convirtió satisfactoriamente a sinusal cuando la cardioversión fue repetida bajo efecto de ibutilide. (38)

RECOMENDACIONES DE PRETRATAMIENTO ACC/AHA/ESC

Clase IIa

1. Pretratamiento con amiodarona, flecainida, ibutilide, propafenona o sotalol puede ser utilizado para incrementar el éxito de conversión a sinusal en cardioversión eléctrica y prevenir la recaída. (Nivel de evidencia B).
2. En pacientes con recaída de FA posterior a cardioversión farmacológica exitosa, puede ser usada medicación antiarrítmica previa a un nuevo intento de cardioversión. (Nivel de evidencia C).

Clase IIb

1. Para pacientes con FA persistente, la administración de betabloqueadores, disopiramida, diltiazem, dofetilide, procainamida o verapamilo puede ser considerada, aunque la eficacia de estos medicamentos para prevenir la recaída de FA post cardioversión eléctrica es incierta. (Nivel de evidencia C).

2. Extrahospitalariamente, la administración de medicamentos antiarrítmicos para incrementar el éxito de la cardioversión eléctrica, puede ser considerada en pacientes sin enfermedad cardíaca estructural. (Nivel de evidencia C).
3. Extrahospitalariamente, la administración de medicamentos antiarrítmicos para incrementar el éxito de la cardioversión eléctrica, puede ser considerada en pacientes con algunas formas de enfermedad cardíaca, una vez el medicamento ha sido utilizado con seguridad en el paciente. (Nivel de evidencia C).

TABLAS

Tabla 1

Recomendaciones para cardioversión farmacológica de fibrilación auricular de hasta de 7 días de duración.

MEDICAMENTO	VIA	RECOMENDACION	EVIDENCIA
EFICACIA PROBADA			
Dofetilide	Oral	I	A
Flecainida	Oral o Intravenosa	I	A
Ibutilide	Intravenosa	I	A
Propafenona	Oral o Intravenosa	I	A
Amiodarona	Oral o Intravenosa	IIa	A
MENOS EFECTIVOS			
Disopiramida	Intravenosa	IIb	B
Procainamida	Intravenosa	IIb	B
Quinidina	Oral	IIb	B
NO SE DEBEN USAR			
Digoxina	Oral o Intravenosa	III	A
Sotalol	Oral o Intravenosa	III	A

Tabla 2

Recomendaciones para cardioversión farmacológica de fibrilación auricular mayor de 7 días de duración.

MEDICAMENTO	VIA	RECOMENDACION	EVIDENCIA
EFICACIA PROBADA			
Dofetilide	Oral	I	A
Amiodarona	Oral o Intravenosa	IIa	A
Ibutilide	Intravenosa	IIa	A
MENOS EFECTIVOS			
Disopiramida	Intravenosa	IIb	B
Flecainida	Oral	IIb	B
Procainamida	Intravenosa	IIb	BC
Propafenona	Oral o Intravenosa	IIb	B
Quinidina	Oral	IIb	B
NO SE DEBEN USAR			

Digoxina	Oral o Intravenosa	III	B
Sotalol	Oral o Intravenosa	III	B

Tabla 3

Dosis recomendadas de drogas probadas como efectivas para cardioversión farmacológica de fibrilación auricular.

DROGA	VIA	DOSIS	EFECTOS ADVERSOS
AMIDARONA	ORAL	Hospitalizado: 1.2 a 1.8 g/día hasta 10gr. Luego 200-400 mg/día Mantenimiento 30mg/kg día Paciente externo: 600-800 mg/día hasta 10 gr. Luego 200-400 mg/día	Hipotensión, bradicardia, prolongación del QT, torción de puntas (rara), constipación, flebitis.
	I.V.	5-7 mg/kg en 30-60min. Luego 1.2 a 1.8 mg/kg día en infusión hasta 10 gr. O dividida en dosis oral. Luego 200-400 mg día	
DOFETILIDE	ORAL	Depuración de Creatinina (ml/min)	Prolongación del QT, torción de puntas. Ajustar dosis a función renal, edad y peso.
		Dosis (mcg BID)	
		> 60 500	
		40 – 60 250	
		20 – 40 125	
		<20 Contraindicada	
FLECAINIDA	ORAL	200 A 300 MG	Hipotensión, flutter atrial con respuesta ventricular alta.
	I.V.	1.5 a 3 mg/kg en 10 a 20 min.	
IBUTILIDE	I.V.	1 mg en 10 min., repetir 1 mg si es necesario	Prolongación del QT, torción de puntas
PROPAFENONA	ORAL	600 mg	Hipotensión, flutter atrial con respuesta ventricular alta
	I.V.	1.5 a 2 mg/kg en 10 a 20 min.	
QUINIDINA	ORAL	0.75 a 1.5 g en dosis dividida en 6 a 12 horas más betabloqueador	Prolongación del QT, torción de puntas, hipotensión.

I.V. indica Intravenosa, BID: Dos veces al día.

Tabal 4

**Pretratamiento en cardioversión de pacientes con fibrilación atrial persistente:
Efectividad de varios antiarrítmicos.**

EFICACIA	CONVERSION Y PREVENCIÓN DE RIFA	SUPRESIÓN Y MANTENIMIENTO RSFA	RECOM	EVIDENCIA
PROBADA	Amiodarona	Todas en recomendación I (excepto ibutilide) + BB	I	B
	Flecainida			
	Ibutilide			
	Propafenona			
	Quinidina			
	Sotalol			
INCIERTA	Betabloqueadores	Diltiazem	IIb	C
	Diltiazem	Dofetilide		
	Disopiramida	Verapamilo		
	Dofetilide			
	Procainamida			
	Verapamilo			

RIFA indica Recaída inmediata de FA, RSFA recaída subaguda, BB betabloqueador.
Todas excepto amiodarona y betabloqueadores se deben iniciar intrahospitalariamente.

FIGURAS

Figura 1 remodelación, PRE y cardioversión.

Correspondencia

Alejandro Orjuela Guerrero, Fundación universitaria Clínica Santa Catalina- Tunja- Colombia.

Cra 2 Este Número 67 B 90 Tunja - Boyacá

Tel 745 3000

e-mail: alejogar37@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

1. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL: The natural history of atrial fibrillation. A population based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317:669-674.
2. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The cardiovascular health study). *Am Cardiol* 1994; 74:236-241.
3. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prytowsky EN, Wann LS, Wyse DG: American Society of Cardiology; North American Heart Association; European society of cardiology; North American society of Pacing and electrophysiology: ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of cardiology/American heart association Task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice Guidelines and policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-1923.
4. Cooper HA, Bloomfield DA, Bush DE, Katcher MS, Rawlins M, Sacco JD, Chandler M, AFFIRM investigators: Relation between achieved heart rate and outcomes in patients with atrial fibrillation (from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM study)). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1247-1253.
5. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al: A comparison of Rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 347: 1852-1853, 2002.
6. Subhashini A, Gowda, Arti Shah, Jonathan S. Steinberg: Cardioversion of atrial fibrillation. *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol 48, No 2 (September/October), 2005: pp 88-107.
7. Fye WB: Ventricular fibrillation and defibrillation. Historical perspectives with emphasis on the contributions of John McWilliam, Carl Wiggers and William K. *Circulation* 71: 858, 1985.
8. Prevost JL, Batelli F, et al: La mort par les Décharges Electriques, *J Physiol* 1085-1100, 1899.
9. Berndt B, et al: Historical perspectives on interventional electrophysiology. *J Interv Card Electrophysiol* 9:75-83, 2003.
10. Alexander S: The new era of cardioversion. *JAMA* 256:628-629, 1986.
11. Moe G: On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 140: 183-188, 1962.
12. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FI, et al: Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of AF. *Cardiac arrhythmias*. Grune and Stratton, 1985, pp 265-270.
13. Peng-Sheng Cheng, MD; Chung-Chuan Chou, Alex Tan, Shengmei Zhou, Michael Fishbein, Chun Hwang, et al: The mechanisms of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, Vol 17, No 12, supplement, December 2006.
14. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac arrhythmia suppression trial. *New Engl J Med* 324: 781-788, 1991.
15. Reisinger J, Gatterer E, Heinze G, et al: prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 81:1450-1454, 1998.

16. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, et al: Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardio* 31:1414-1418, 1998.
17. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M: Mother rotors and fibrillatory conduction: A mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovascular Res* 54: 204-216, 2002.
18. Kawase A, Takanori I, Kanzou N, et al: Widening of the excitable gap and enlargement of the core of the reentry during atrial fibrillation with pure sodium channel blocker in canine atria. *Circulation* 107: 905-910, 2003.
19. Køber L, Bloch-Thomsen PE, Møller M, et al, on behalf of the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study Group. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left ventricular dysfunction: results of the DIAMOND-MI study. *Lancet*. 2000; 356: 2052–2058.
20. Singh SN, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation/flutter: the Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative REsearch on Dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation*. 2000; 102: 2385–2390.
21. www.drugs.com/xq/cfm/pageID_0/htm_62951245.htm/type_PDR/bn_DOFETILIDE/qx/index.htm
22. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, et al: Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. *Heart* 79:568-575, 1998.
23. Ellenbogen KA, Stamber BS, Wood MA, et al: Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: A dose response study. *J Am Coll Cardiol* 28: 130-136, 1996.
24. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al: Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 94:1613-1621, 1996.
25. Volgman AS, Carberry PA, Stambler B, et al: Conversion efficacy and safety of intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 31:1414-1418, 1998.
26. Galve E, Rius T, Ballester R, et al: Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation: Results of randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 27:1079-1082, 1996.
27. Chevalier P, Durand-dubief A, Burria H, et al: Amiodarone Vs placebo and classic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 41:255-262. 2003.
28. Alp NJ, Bell JA, Shahi M: Randomised double blind trial of oral versus intravenous flecainide for the cardioversion of acute atrial fibrillation. *Heart* 84:37-40, 2000.
29. Khan IA, Mehta NJ, et al: Single oral dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 37:542-547, 2001.
30. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al: Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Eng J Med* 351:2384-2391, 2004.
31. Velasco VM, Cardioversión farmacológica versus cardioversión eléctrica en fibrilación auricular. *Rev Col Cardiol*, Vol 5, suplemento 1: 269-270, 1997.

32. pratt CM, Singh SN, Al-Khalidi HR, et al: The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 43:1211-1216, 2004
33. Pritchett EL, Page RL, Connolly SJ, et al: Antiarrhythmic effects of azimilide in atrial fibrillation: Efficacy and dose response: Azimilide supraventricular arrhythmia program 3(SVA-3) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 36:794-802, 2000.
34. Bargheer K, Bode F, Klein HU, et al: Prolongation of monophasic action potential duration and the refractory period in the human heart by tedisamil, a new potassium blocking agent. *Eur Heart J* 15:1409-1414, 1994.
35. Florian TW, Joachim RE, Stefan HH, et al: Dronedarona: An emerging agent with rhythm and rate controlling effects. *J Cardiovascular Electrophysiology*. Vol 17, No 9, supplement, September 2006.
36. Benzy JPadanilam, Eric N. Prytowsky: New antiarrhythmic agents for the prevention and treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovascular electrophysiology*, vol 17, No 12, supplement, December 2006.
37. L Woosley, New antiarrhythmic drugs, *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*, Zipes-Jalife, capítulo 102, W.B Saunders, tercera edición, 2000.
38. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al: Facilitating transthoracic cardioversión of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment, *N Eng J Med* 340:1849-1852, 1999.