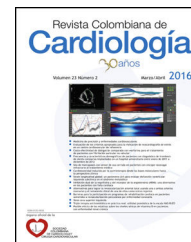




SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



ARTÍCULO ESPECIAL

Uso de antiarrítmicos en el tratamiento de la fibrilación auricular. Estrategia de control del ritmo



Use of antiarrhythmic agents to manage atrial fibrillation. Strategy of rhythm control

Francisco Villegas-García ^{a,b,c}

^a Instituto del Corazón de Manizales, Fundación Cardiovascular de Colombia, Manizales, Colombia

^b Hospital Departamental Universitario Santa Sofía de Caldas, Manizales, Colombia

^c Clínica de la Presentación, SES – Hospital de Caldas, Manizales, Colombia

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de octubre de 2016

Disponibile en Internet el 4 de noviembre de 2016

La restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal pareciese, desde un punto de vista lógico, el estado ideal por el cual se debería luchar en los pacientes con fibrilación auricular ya que la recuperación del ritmo cardiaco normal, tiene en teoría varias ventajas: mejoría de los síntomas así como del estado funcional y la calidad de vida, prevención de episodios de tromboembolia, control del riesgo de desarrollar taquicardiomiopatía, disminución en el remodelamiento auricular, retardo en la progresión de la fibrilación auricular e incluso mejoría en la disfunción ventricular si ésta ya se ha presentado. Pese a todas estas ventajas teóricas, el impacto de la estrategia de mantenimiento del ritmo sobre la mortalidad, específicamente cuando se utiliza terapia farmacológica, aún no ha podido ser demostrado en forma categórica. Esto quizá se deba a que la restauración total del ritmo sinusal normal, es decir tener a los pacientes 100% libres de episodios recurrentes de fibrilación auricular en este momento es una meta imposible de alcanzar por ninguna de las alternativas terapéuticas disponibles. Se estima que la recurrencia anual de fibrilación auricular en quienes reciben amiodarona en forma crónica es tan alta como del 35% y para los otros antiarrítmicos es por lo

menos del 50%. No obstante estas limitaciones, es probable que los sujetos con fibrilación auricular obtengan beneficios incluso de una restauración parcial del ritmo sinusal, específicamente en cuanto a mejoría en los síntomas y atenuación en el remodelamiento eléctrico y estructural auricular y por ende un retardo en la progresión de la historia natural de la fibrilación auricular¹.

Cuando se elige una estrategia de mantenimiento del ritmo, la restauración inicial del ritmo sinusal en aquellos pacientes que están en fibrilación auricular puede realizarse tanto de forma eléctrica como farmacológica, tema que se trata en profundidad en otro segmento de estas guías.

Una vez se haya recuperado el ritmo sinusal por medio de cardioversión o en aquellos pacientes con fibrilación auricular paroxística que se encuentren en ritmo sinusal, la terapia profiláctica busca mantener el ritmo normal del corazón disminuyendo la posibilidad de episodios recurrentes de la arritmia, haciéndolos menos frecuentes, disminuyendo los síntomas y buscando una reducción en la carga de fibrilación auricular, lo que a su vez podría estar asociado con una disminución en el riesgo de progresión de la fibrilación y de sus complicaciones.

Esta terapia deberá establecerse en forma rutinaria en pacientes con fibrilación auricular recurrente ya que solo el 20 al 30% de aquellos que fueron sometidos a cardioversión

Correo electrónico: favg@une.net.co

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.018>

0120-5633/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

en forma exitosa, se mantienen en ritmo sinusal a un año sin el uso de medicamentos antiarrítmicos. En consecuencia, esta terapia deberá iniciarse tan pronto como sea posible ya que el 25 al 50% de los pacientes con fibrilación auricular recurrente, lo harán en forma temprana, esto es, en los primeros dos meses. De ahí en adelante la tasa de recurrencia es del 10% por año (recurrencia tardía)².

Rara vez se recomienda la terapia profiláctica en sujetos con un primer episodio de fibrilación auricular y podría evitarse en algunos con episodios infrecuentes de fibrilación en quienes pueda establecerse la terapia abortiva ("pill in the pocket"; pastilla en el bolsillo)².

Para evitar la recurrencia de fibrilación auricular se han utilizado múltiples medicamentos. En nuestro medio los más empleados son la amiodarona, la dronedarona, la propafenona y los betabloqueadores (con la salvedad de que estos solo disminuyen la posibilidad de recurrencia de los episodios de fibrilación auricular si esta es mediada por descarga adrenérgica). La selección del medicamento a utilizar deberá tener en cuenta el estado estructural cardiaco del paciente y siempre primará la seguridad de la medicación sobre su posible efectividad. Esto hace que en pacientes con corazón estructuralmente sano medicamentos como la propafenona y la dronedarona sean de primera elección dejando a la amiodarona como opción de tercera línea (incluso después de la ablación con catéter). En aquellos pacientes con hipertrofia ventricular izquierda la amiodarona es el medicamento de elección. En pacientes con falla cardiaca leve a moderada podría utilizarse la dronedarona o la amiodarona, pero en pacientes con falla cardiaca estadio III-IV o en aquellos con una descompensación de su falla cardiaca en el último mes, el uso de dronedarona está contraindicado, de ahí que en nuestro medio la única alternativa a utilizar sería la amiodarona. En pacientes con enfermedad coronaria deberá evitarse el uso de propafenona, así que la dronedarona y la amiodarona quedan como alternativas farmacológicas a emplear¹.

Fármacos específicos

Betabloqueadores

Los betabloqueadores tienen una eficacia bastante modesta para prevenir las recurrencias de fibrilación y *flutter* auricular y se usan principalmente para el control de la respuesta ventricular. Podrían ser útiles para disminuir las recurrencias en pacientes con fibrilación auricular mediada en forma adrenérgica, en fibrilación auricular asociada a tirotoxicosis y en la relacionada con cirugía cardiaca. Algunos estudios han sugerido que los betabloqueadores podrían ser más efectivos que el placebo e incluso tener una efectividad similar a la del sotalol para prevenir recurrencias de fibrilación auricular luego de cardioversión eléctrica^{3,4}. Los betabloqueadores, además, podrían disminuir el riesgo de fibrilación auricular asociada a falla cardiaca congestiva. Un metaanálisis de siete estudios con un total de 11.952 pacientes, mostró que la terapia con betabloqueadores, en conjunto con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos, se asociaba en forma significativa con una reducción en la incidencia de fibrilación auricular del 39 al 28% por 1.000 pacientes/año. Es decir un 27%

en la reducción del riesgo relativo de desarrollar fibrilación auricular⁵.

Amiodarona

Es un antiarrítmico único. A pesar de estar clasificado tradicionalmente como un antiarrítmico del grupo III, podría decirse que es un compuesto con propiedades mixtas que lo incluirían prácticamente en los cuatro grandes grupos de antiarrítmicos. Está en capacidad de bloquear múltiples canales iónicos (IKr, INa, IKur, Ito, ICaL, IKAch e IKs) y además es un antagonista betaadrenérgico no competitivo. Esto significa que a pesar de actuar principalmente como un fármaco del grupo III, tiene un potente efecto de tipo I por sus acciones sobre los canales de sodio y un efecto moderado como antiarrítmico de los grupos II (betabloqueador) y IV (calcio-antagonista).

Su potente efecto antiarrítmico tiene como contraparte el lento comienzo de acción cuando se administra por vía oral, lo que obliga al uso de estrategias de impregnación endovenosa o a la utilización de dosis de carga por vía oral para alcanzar sus efectos con rapidez. Tiene, además, efectos secundarios múltiples e importantes, especialmente extracardiacos, tiroideos, pulmonares, hepáticos y cutáneos cuando se administra en forma crónica.

Su vida media extremadamente larga lo hace un fármaco difícil de manejar en particular cuando se requiere su suspensión por la aparición de efectos secundarios o por la necesidad de realizar procedimientos intervencionistas como mapeo y ablación de ciertas arritmias, durante los cuales su efecto persistente podría hacer difícil o incluso imposible la inducción de la arritmia que se está tratando de controlar⁶.

Adicionalmente, su acción inhibitoria de diferentes vías metabólicas (CYP3A, CYP2C9, P-glicoproteína, etc.) le confiere un número grande de interacciones medicamentosas que pueden llegar a ser serias, en especial con medicamentos que con frecuencia se usan en conjunto con la amiodarona, como la warfarina o la digoxina. El uso de otros fármacos antiarrítmicos, en especial de los grupos I o III, debe evitarse por el riesgo de proarritmia ventricular, en particular taquicardia de puntas torcidas, que rara vez aparece con el uso aislado de amiodarona. También debe tenerse cuidado en su uso combinado con betabloqueadores o calcio-antagonistas por su efecto supresor sobre los nodos sinusal y aurículo-ventricular.

El efecto de la amiodarona para mantener el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular, en concreto en aquellos con enfermedad cardiaca estructural, ha sido evidenciado en todo tipo de estudios clínicos. Así mismo, es tal vez el fármaco más efectivo de todos los disponibles en la prevención de episodios recurrentes de fibrilación y *flutter* auricular^{7,8}.

La amiodarona reduce en forma significativa la incidencia de recurrencias sostenidas de fibrilación auricular cuando se compara con placebo, como lo mostró el CHF-STAT, así como cuando se compara con otros fármacos como el sotalol, la propafenona o la dronedarona^{7,9-11}.

Una comparación del tratamiento mixto entre amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona y sotalol para el tratamiento de *flutter* o fibrilación auricular, mostró que

amiodarona tenía la mayor disminución en la posibilidad de recurrencia de esta arritmia, pero también la más alta tasa de pacientes que experimentaron eventos adversos serios y discontinuación del medicamento debido a estos¹².

Aunque se ha mostrado un incremento en la mortalidad no cardíaca con el uso de amiodarona, tal como se observó en pacientes con falla cardíaca y clase funcional III en el estudio SCD-HeFT¹³, existen datos que hablan de un efecto neutro sobre la mortalidad por todas las causas; por este motivo la amiodarona se considera como el medicamento de elección para arritmias auriculares en pacientes con falla cardíaca congestiva, miocardiopatía hipertrófica e hipertensión arterial en presencia de hipertrofia ventricular izquierda significativa. Además de sus propiedades antiarrítmicas, los efectos benéficos de la amiodarona incluyen su habilidad para controlar la respuesta ventricular elevada, la cual puede ser particularmente deletérea en pacientes con enfermedad cardíaca avanzada. Sin embargo, su uso a largo plazo como agente para el control de la respuesta ventricular no está recomendado por su marcada toxicidad en diferentes órganos. Debido a esta toxicidad tampoco se considera el antiarrítmico de elección (especialmente en pacientes jóvenes con corazón estructuralmente normal) siempre que exista otro medicamento antiarrítmico como posible elección.

El riesgo de complicaciones crónicas es dosis-dependiente y puede llegar incluso a ser fatal. Las dosis crónicas de 200 mg o menos diarios pueden ser efectivas y producen menos efectos secundarios que las dosis altas, pero en todos los casos debe garantizarse una correcta vigilancia hepática, pulmonar, tiroidea y ocular. En pacientes con historia de falla cardíaca, enfermedad coronaria y/o infarto previo e hipertrofia del ventrículo izquierdo, la amiodarona se ha asociado con bajo riesgo de proarritmia, con una incidencia de taquicardia de puntas torcidas de menos del 0,5%¹⁴. Los efectos adversos extracardiacos importantes incluyen: neuritis óptica (< 1 al 2%), coloración azul/grisácea de la piel (4 al 9%), fotosensibilidad (25 al 75%), hipotiroidismo (6%), hipertiroidismo (0,9 al 2%), toxicidad pulmonar (1 al 17%), neuropatía periférica (0,3% por año), enzimas hepáticas elevadas (15 al 30%), hepatitis (< 3%) y cirrosis (0,6% anual). Los microdepósitos en la córnea (> 90%) usualmente son asintomáticos⁶.

Con el fin de tratar de disminuir la posibilidad de aparición de estos efectos adversos, se recomienda realizar pruebas de función tiroidea y hepática al inicio de la terapia y luego cada seis meses. Cada año se recomienda hacer electrocardiograma y radiografía de tórax, así como valoración física de la piel, los ojos o cualquier otro órgano del cual se sospeche compromiso.

Dronedarona

Es uno de los fármacos recientemente añadidos al arsenal terapéutico para el control de la fibrilación auricular. Tiene múltiples propiedades electrofisiológicas ya que es un análogo estructural de la amiodarona, pero sin la molécula de yodo, lo cual se asocia con menor incidencia de efectos adversos, pero también con menor efectividad antiarrítmica¹¹.

La capacidad antiarrítmica de la dronedarona y sus efectos sobre la morbilidad y la mortalidad han sido valorados en dos estudios de eficacia y seguridad con buena calidad metodológica y además se ha completado ya un estudio de supervivencia a gran escala.

El estudio EURIDIS (European Trial in Atrial Fibrillation or Flutter Patients Receiving Dronedare for the Maintenance of Sinus Rhythm) y su contraparte realizada en América, Australia y África (ADONIS)¹⁵, mostraron que la dronedarona a dosis de 400 mg dos veces al día, era superior al placebo en la prevención de recurrencias en pacientes con fibrilación auricular paroxística y persistente y además contribuía al control de la respuesta ventricular. Un análisis *post hoc* de ambos estudios mostró que los pacientes tratados con dronedarona, tenían un 27% de reducción en el riesgo relativo de hospitalización por causas cardiovasculares y muerte.

En el estudio ATHENA (A Placebo Controlled, Double Blind Trial to Assess the Efficacy of Dronedare for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation and Flutter), que incluyó 4.628 pacientes de alto riesgo, se mostró que la terapia con dronedarona prolongaba el tiempo hasta la primera hospitalización cardiovascular o hasta el desenlace fatal por cualquier causa (punto final primario combinado) en el 24% comparada con el placebo, dada principalmente por la reducción en las hospitalizaciones por causa cardiovascular en un 25% y por las hospitalizaciones por fibrilación auricular en un 37%. La mortalidad por todas las causas fue similar en ambos grupos, aunque se observó una disminución en la mortalidad cardiovascular con la dronedarona¹⁶.

Existen sin embargo algunos subgrupos de pacientes en los que la dronedarona puede ser deletérea. En el estudio ANDROMEDA (Antiarrhythmic Trial with Dronedare in Moderate to Severe Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease), hecho en pacientes con falla cardíaca congestiva severa, se observó un aumento en la mortalidad en el brazo de dronedarona comparado con placebo (8 vs. 13,8%), hecho que llevó a la terminación prematura del estudio¹⁷. Por este motivo, se ha considerado contraindicada en pacientes con clase funcional III y IV y en quienes han tenido episodios de falla cardíaca descompensada en forma reciente (últimas cuatro semanas), especialmente si tienen disminución en la función ventricular.

El estudio PALLAS (Permanent Atrial Fibrillation Outcome Study), realizado en pacientes con fibrilación auricular permanente y factores de riesgo, mostró que el uso de dronedarona aumentaba el desenlace del punto final combinado de enfermedad cerebro-vascular, muerte cardiovascular y hospitalización, motivo por el cual tuvo que ser suspendido en forma prematura, de ahí que en este momento también se considere contraindicada en quienes no ha sido restaurado el ritmo sinusal¹⁸.

Por estos motivos, la dronedarona se recomienda actualmente para el control de la fibrilación auricular paroxística o en pacientes con fibrilación auricular persistente luego de cardioversión, pero no en aquellos con fibrilación auricular permanente o con falla cardíaca avanzada o recientemente descompensada.

Los principales efectos secundarios de la dronedarona son la bradicardia y la prolongación del intervalo QT. La taquicardia de puntas torcidas es, sin embargo, un efecto secundario raro, si bien ha sido reportado.

Este fármaco es metabolizado por las vías enzimáticas de la CYP3A4 y es un inhibidor moderado de la CYP2D6 y la P-glicoproteína. Por tal motivo incrementa los niveles de digoxina y dabigatrán y no debe administrarse con otros inhibidores potentes de la CYP3A4 tales como el ketoconazol o los macrólidos, los cuales podrían potenciar sus efectos. Una de las ventajas de este fármaco respecto a la amiodarona es que la dronedarona puede ser utilizada con warfarina sin que se afecten los niveles de INR.

Se han reportado casos aislados de hepatotoxicidad severa en los primeros seis meses luego del inicio del fármaco, por lo que las enzimas hepáticas deberían ser monitorizadas, especialmente durante ese lapso de tiempo¹.

Propafenona y flecainida

La propafenona es un antiarrítmico del grupo IC, con propiedades de antagonismo de los receptores betaadrenérgicos débiles, que ha demostrado utilidad en el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular. Junto con la flecainida (otro antiarrítmico del grupo IC no disponible en Colombia), la propafenona está recomendada como un fármaco de primera línea para el manejo de la fibrilación auricular en pacientes sin enfermedad cardíaca estructural asociada (falla cardíaca congestiva, hipertrofia ventricular izquierda significativa, infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria con isquemia documentada). Estos medicamentos incrementan la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo^{19,20} y adicionalmente tiene efecto inotrópico negativo, así que deben evitarse en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo.

Ambos medicamentos reducen la tasa de recurrencia de fibrilación auricular en dos tercios²¹, sin que uno sobre el otro tenga ventaja significativa en efectividad.

En un metaanálisis de propafenona, la incidencia de fibrilación auricular recurrente fue de 55,4% a los seis meses y de 56,8% a un año. La mortalidad asociada al uso de propafenona fue del 0,3%²².

La eficacia de la propafenona (por lo menos en su presentación de liberación sostenida), fue estudiada en el *North American Recurrence of Atrial Fibrillation Trial* (RAFT) y en su equivalente europeo (ERAFT). Ambos estudios mostraron que la propafenona de liberación prolongada era superior al placebo para prolongar el tiempo hasta la primera recurrencia sintomática de fibrilación auricular paroxística en pacientes con enfermedad cardíaca estructural leve^{21,23}.

Estos medicamentos pueden producir enlentecimiento de la frecuencia auricular en los pacientes con *flutter* atrial, llevando a un fenómeno de conducción aurículo ventricular (AV) 1 a 1 con un incremento correspondiente en la respuesta ventricular, por lo que en estos se recomienda siempre su uso en conjunto con un fármaco con propiedades de bloqueo sobre el nodo AV. Puede observarse además un incremento en la duración del PR y del QRS de hasta un 25% comparado con los valores basales. Un incremento en la duración del QRS mayor a este 25% podría ser un marcador de proarritmia²⁴. Ambos fármacos deben ser utilizados con prudencia en aquellos pacientes con trastornos significativos de la conducción AV de base (bloqueo AV de primer grado avanzado, trastornos de la conducción intraventricular,

bloqueo de rama, etc.), cuando no tengan implantado un marcapasos definitivo.

Los efectos secundarios extracardiacos son poco frecuentes e incluyen mareo, náusea y alteraciones visuales. La propafenona puede dejar además un sabor metálico en la boca.

La propafenona es metabolizada por la CYP2D6, la cual está ausente en aproximadamente el 7% de la población (metabolizadores lentos) y que es además inhibida por la quinidina, la fluoxetina y los antidepresivos tricíclicos entre otros. Estas interacciones junto con la susceptibilidad genética, pueden llevar a concentraciones anormalmente elevadas de propafenona en sangre aumentando la posibilidad de efectos adversos.

Sotalol

Es un antiarrítmico del grupo III que inhibe la corriente IKr y tiene además efecto betabloqueador, así que por tanto capacidad para disminuir la frecuencia cardíaca por acción sobre el nodo sinusal y teniendo efecto sobre el nodo AV, lo que permite un beneficio adicional para el control de la respuesta ventricular durante las recurrencias de fibrilación auricular.

El sotalol no ha mostrado eficacia para convertir la fibrilación nuevamente a ritmo sinusal, pero sí efectivo para prevenir recurrencias de fibrilación auricular. En el *d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter dose efficacy study*, este medicamento prolongaba en forma significativa el tiempo hasta la primera recurrencia sintomática de la arritmia²⁵.

Es significativamente menos efectivo que la amiodarona para el mantenimiento a largo plazo del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular paroxística como lo mostró el CTAF (Canadian Trial of Atrial Fibrillation) y el SAFE-T (Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial)^{8,10}. A dos años, aproximadamente el 30% de los pacientes tratados con sotalol permanecen en ritmo sinusal, comparados con el 60% de los pacientes tratados con amiodarona. La eficacia del sotalol fue similar a la de los antiarrítmicos del grupo I, pero inferior a la amiodarona de acuerdo con un subestudio del AFFIRM⁷.

Se elimina por vía renal, de manera que debe utilizarse con precaución o incluso evitarse en pacientes con enfermedad renal crónica o función renal inestable. Los efectos secundarios más frecuentes son hipotensión y bradicardia, con una incidencia que va entre el 6 y el 10%. Produce también prolongación del intervalo QT en el 1 al 4% de los pacientes, usualmente dentro de los primeros días de inicio, por lo que debe evitarse en pacientes con intervalo QT prolongado de base o en aquellos que reciben otros medicamentos que prolonguen el QT en forma significativa. Durante el seguimiento de los pacientes que utilicen sotalol deben realizarse en forma periódica, valoración de potasio y magnesio séricos y pruebas de función renal.

Algunos expertos recomiendan el inicio intrahospitalario del sotalol en aquellos pacientes que no tienen un desfibrilador implantado, con el fin de poder tener monitorización electrocardiográfica y observar si aparece prolongación del intervalo QT o episodios de arritmias ventriculares.

Dofetilide

Es un inhibidor potente y selectivo de la corriente IKr, que puede ser considerado para el control de pacientes con fibrilación auricular, que estén en bajo riesgo de desarrollar taquicardia de puntas torcidas secundaria a prolongación del intervalo QT.

El estudio SAFIRE-D (Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide), mostró que el 58% de los pacientes que recibían la dosis máxima de dofetilide se mantenían en ritmo sinusal a un año, comparado contra un 40 y 37% de quienes recibieron las otras dos dosis valoradas y con solo el 25% de los pacientes en el grupo que recibió placebo²⁶. El estudio mostró, además, que era casi dos veces más efectivo para la prevención a largo plazo del *flutter* auricular que de la fibrilación auricular (73 vs. 40%).

En el estudio DIAMOND (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality On Dofetilide), se valoraron pacientes con función ventricular disminuida, infarto de miocardio previo o ambos. En estos, el dofetilide mantuvo el ritmo sinusal a un año en el 79%, comparado con el 42% de aquellos en el grupo placebo²⁷.

En Estados Unidos se considera imperativo el inicio intrahospitalario de este medicamento, por el riesgo de prolongación excesiva del intervalo QT, el cual se produce en aproximadamente el 5% de los casos. La incidencia de taquicardia de puntas torcidas fluctúa entre 0,6 y 3,3%; más de un 60% de los episodios ocurre en los primeros tres a cuatro días luego del inicio del medicamento.

Tiene excreción renal, por lo que su dosis debe ser ajustada de acuerdo con la función renal y no ser utilizado en pacientes con enfermedad renal severa, hipokaliemia, hipomagnesemia o un intervalo QT mayor de 500 milisegundos. Si el intervalo QT se prolonga a más de 500 milisegundos o más de un 15% respecto al valor basal, deberá disminuirse la dosis.

Disopiramida

Es un fármaco bloqueador de los canales de sodio, con un potente efecto anticolinérgico e inotrópico negativo que se ha utilizado para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular²⁸. Por su potente efecto vagolítico se ha considerado útil en pacientes con fibrilación auricular mediada por estímulo vagal, aunque no existe mucha evidencia que avale esta práctica. Por su efecto inotrópico negativo podría ser útil en pacientes con fibrilación auricular en el contexto de miocardiopatía hipertrófica con obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Quinidina

La quinidina, uno de los primeros medicamentos utilizados para el manejo de la fibrilación auricular, es un fármaco del grupo IA, con un efecto de inhibición sobre los canales de sodio a frecuencias cardíacas elevadas, pero también tiene un efecto de bloqueo sobre los canales de potasio a frecuencias cardíacas bajas así como un efecto vagolítico y de bloqueo sobre receptores alfa-adrenérgicos.

Ha caído en desuso por hallazgos que sugieren que puede incrementar la mortalidad, al igual que la disopiramida²⁹.

No tiene efecto depresor de la función ventricular y puede usarse en pacientes con enfermedad renal avanzada, por lo que podría considerarse cuando no pueda suministrarse ninguno de los otros fármacos antes discutidos; requiere monitorización electrocardiográfica estricta durante su inicio.

Agentes en investigación

Un grupo de análogos de la amiodarona se encuentra en el momento en investigación, en diferentes fases de desarrollo.

La celivarona (SSE149744C), ya ha sido valorada contra placebo en un estudio de fase II, el MAIA (Maintenance of Sinus Rhythm in Patients with Recent Atrial Fibrillation or Flutter). Al igual que con la dronedarona, las dosis más altas de celivarona tienden a ser menos efectivas que las más bajas. Dichas dosis han mostrado una incidencia de recurrencia de fibrilación a 90 días del 52,1% comparada con 67,1% en el grupo placebo³⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline 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 Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2246–80.
2. Camm AJ, Savaliev I, Yen Ho S, et al. Atrial Fibrillation. En: *Electrophysiological Disorders of the Heart. Second Edition. Chapter 42 (Electronic Edition)*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
3. Kühlkamp V, Schirdewan A, Stagl K, et al. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:139–46.
4. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: Sotalol vs. Bisoprolol. *Eur Heart J*. 2001;22:1504–10.
5. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation after beta-blocker treatment in heart failure: A meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:457–62.
6. Nattel S, Gersh BJ, Opie LH. Antiarrhythmic drugs and strategies. En: *Drugs For The Heart. Eighth Edition* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 272–331.
7. AFFIRM Investigators, First Antiarrhythmic Drug Substudy. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:20–9.
8. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:913–20.
9. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, for the Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: Observations from the Veterans Affairs Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STST). *Circulation*. 1998;98:2574–9.

10. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352:1861-72.
11. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1089-95.
12. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13:329-45.
13. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-37.
14. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2007;356:935-41.
15. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. For the EURIDIS and ADONIS Investigators. *N Engl J Med.* 2007;357:987-99.
16. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 360:668-78.
17. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2678-87.
18. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:2268-76.
19. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324:781-8.
20. Study CASH, Siebels J, et al. Preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Am J Cardiol.* 1993;72:109-13.
21. Pritchett EL, Page RL, Carlson M, et al. Rythmol Atrial Fibrillation Trial (RAFT) Investigators. Efficacy and safety of sustained release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2003;92:941-6.
22. Reimold SC, Maisel Wh, Antman EM. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: A meta-analysis. *Am J Cardiol.* 1998;82:66N-71N.
23. Meinertz T, Lip GYH, Lombardi FA, et al. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rythmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study), ERAFT investigators. *Am J Cardiol.* 2002;90:1300-6.
24. Aliot E, Capucci A, Crijns HJ, et al. Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13:161-73.
25. Benditt DG, Williams JH, Jin J, et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter, for the d,l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter Study Group. *Am J Cardiol.* 1999;84:270-7.
26. Singh S, 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 or atrial flutter: The Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) Study, for the Dofetilide Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation.* 2000;102:2385-90.
27. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Substudy. *Circulation.* 2001;104:292-6.
28. Karlson BW, Torstenson I, Abjorn C, et al. Disopyramide in the maintenance of sinus rhythm after electroconversion of atrial fibrillation: a placebo-controlled one-year follow-up study. *Eur Heart J.* 1988;9:284-90.
29. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166:719-28.
30. Savelieva I, Camm J. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: Current antiarrhythmic drugs, investigational agents and innovative approaches. *Europace.* 2008;10:647-65.