

11205
2e)
9



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Central Sur de Concentración Nacional
Petróleos Mexicanos



**TRATAMIENTO MEDICO DE LAS
ARRITMIAS CARDIACAS
-Un enfoque racional-**

Tesis de Postgrado

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

P r e s e n t a :

Dr. Ricardo Eladio Castillo Razo



México, D. F.



1988



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

| | |
|--------------------|----|
| INTRODUCCION | 1 |
| MATERIAL Y METODOS | 3 |
| RESULTADOS | 6 |
| DISCUSION | 8 |
| ANEXOS | 15 |

INTRODUCCION

De los trastornos del ritmo cardíaco en la población general, las extrasístoles ventriculares son las más frecuentemente observadas (1,2). Con el advenimiento del monitoreo eléctrico ambulatorio se han encontrado - hasta en el 60% de los adultos del sexo masculino. Si bien en ausencia de enfermedad cardíaca no se ha demostrado que aumenten la morbimortalidad, en aquellos casos en que existe un daño estructural de la fibra -- miocárdica, especialmente si la función ventricular se encuentra comprometida; ya sea a través de isquemia o por otros mecanismos, adquieren -- importancia clínica, que puede ser determinante en el pronóstico, no -- sólo funcional, sino también en la expectativa de vida, ya que se ha -- visto asociada a muerte súbita (3).

En los Estados Unidos aproximadamente cuatrocientas mil personas - mueren en forma inesperada dentro de la primera hora del comienzo de -- los síntomas, independientemente del antecedente de cardiopatía preexistente (4), por lo que en este sentido existen en la literatura amplios estudios (5,6,7), de los factores que se han considerado de riesgo para la presentación de este evento y entre los que destacan los siguientes:

1. Los sujetos que han experimentado previamente episodios de fibrilación ventricular primaria en ausencia de infarto al miocardio.
2. Los portadores de cardiopatía isquémica conocida en quienes se han -- documentado episodios de taquicardia ventricular rápida.
3. Aquellos que dentro de los 6 meses posteriores a un infarto al miocardio desarrollan extrasístoles ventriculares frecuentes, multifocales, que ocurren en el reposo, en el esfuerzo físico o durante el estrés psicológico, particularmente si existe compromiso de la función ventricu--

lar izquierda en forma importante, con fracción de expulsión menor del 40 %.

4. Pacientes con intervalo Q-T prolongado y extrasístoles ventriculares frecuentes.

Aún cuando no se ha establecido de manera definitiva que la supresión de extrasístoles ventriculares con el empleo de drogas antiarrítmicas prevengan la aparición de muerte súbita, en general se acepta que en presencia de cardiopatía orgánica y de acuerdo a las características del trastorno del ritmo, está justificado su tratamiento sobre la base de prevenir la aparición de arritmias más complejas, incluida la fibrilación ventricular (8).

Lamentablemente el tratamiento antiarrítmico no está exento de efectos indeseables o complicaciones y no existe a la fecha el fármaco ideal, el que debiera poseer un alto grado de eficiencia, un efecto -- prolongado, un amplio margen terapéutico y baja toxicidad (9).

Una vez detectada la existencia de un trastorno del ritmo, se requiere definir su frecuencia, sus características, su correlación con los síntomas, la relación con el esfuerzo y otros factores desencadenantes. Por todo ello el registro de Holter ha resultado de gran utilidad en la selección del antiarrítmico más útil en base al método-ensayo respuesta, a la vez que ha permitido el seguimiento ambulatorio del paciente y evaluar la eficacia del tratamiento (10,11).

En ocasiones la respuesta al esquema antiarrítmico es sólo parcial y hace necesario el empleo de nuevos fármacos o la combinación de éstos, para obtener los efectos benéficos potenciales de cada uno de ellos, reduciendo eventualmente las dosis. Sin embargo, la combinación de antiarrítmicos determina también toxicidad acumulativa (12,13).

Con el propósito de conocer el comportamiento de las arritmias ventriculares que ocurren en nuestra población y que denominamos "rebeldes a tratamiento", diseñamos el siguiente protocolo.

MATERIAL Y METODOS

En el servicio de cardiología del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos, estudiamos durante el periodo de enero de 1985 a octubre de 1987 un grupo de pacientes asistentes a la consulta externa o que se encontraban hospitalizados, independientemente de la causa y en quienes se descubrieron arritmias ventriculares por cualquier procedimiento.

A todos ellos se les realizó historia clínica completa, exámenes de laboratorio de rutina (Biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos; tiempo de protrombina, examen general de orina), serie radiológica de corazón, electrocardiograma ambulatorio-continuo durante un mínimo de 24 horas, ecocardiograma, modo M y bidimensional, y en aquellos casos que la patología concomitante lo permitió, prueba de esfuerzo en banda sin fin.

De este grupo de enfermos seleccionamos a aquellos pacientes - con arritmias ventriculares que en la clasificación de Lown (3), correspondieron a las clases III, IV y V, sin importar la etiología y - el tiempo de evolución; en quienes no se encontró evidencia de enfermedad hepática, renal, tiroidea, trastornos de la conducción preexistentes graves, o indicios de intoxicación digitalica y que hubiesen - recibido con anterioridad, para este propósito tratamiento antiarrítmico.

Consideramos arritmias rebeldes aquellos trastornos del ritmo ventricular que persistieron en la misma clase (III, IV y V) de Lown o --- quienes no redujeron a un mínimo de 60 % la frecuencia de presentación de éstas en 24 horas, después de recibir sin interrupción, durante al menos 7 días (excepto la amiodarona, que se exigió un mínimo de 30 días) dos o más agentes antiarrítmicos en diferentes ocasiones; administrados por vía oral, en tres tomas equidistantes con dosis no menores a las siguientes:

| | |
|-----------------|------------|
| 1. Amiodarona | 900 mg/dfa |
| 2. Disopiramida | 750 mg/dfa |
| 3. Flecaínida | 200 mg/dfa |
| 4. Mexiletina | 800 mg/dfa |
| 5. Propafenona | 600 mg/dfa |
| 6. Quinidina | 600 mg/dfa |

Aquellos con estos requisitos constituyen el propósito de esta comunicación.

Antes de iniciar un nuevo antiarrítmico se realizó registro electrocardiográfico ambulatorio durante un mínimo de 24 horas con una grabadora de 2 canales, con electrodos bipolares para cada canal, marca Del mar - avionics, modelo 425. La cinta fue interpretada por dos cardiólogos por separado en un equipo computarizado electrocardioscanner modelo 9000 A-marca Del mar avionics. Si hubo discrepancias en la interpretación, se discutió en una tercera oportunidad entre ambos, hasta llegar a un --- acuerdo. En cada paciente se comenzó el tratamiento antiarrítmico con algunas de las drogas que previamente no habían recibido de acuerdo al siguiente orden:

| | |
|-----------------|---|
| 1. Disopiramida | 750 mg/dfa (en 3 tomas) |
| 2. Propafenona | 900 mg/dfa (en 3 tomas) |
| 3. Mexiletina | 800 mg/dfa (en 4 tomas) |
| 4. Flecainida | 200 mg/dfa (en 2 tomas) |
| 5. Amiodarona | 800 mg/dfa del 1o. al 5o. dfa 600 mg/dfa del 6o. al 10o. dfa 400 mg/dfa del 11avo. al 15avo. dfa 200 mg/dfa a partir del 16avo. dfa de lunes a viernes en una so- la toma. |

Los registros de control fueron realizados en la misma forma a los 3 días de administrar cada agente en particular, excepto amiodarona, que se evaluó 30 días después.

Una vez encontrado el agente que fue más eficaz para cada caso, el seguimiento se realizó a través de la consulta externa con visitas bimestrales hasta los 6 meses en que se consideró terminado el estudio. En cada una de las visitas se contó con exámenes de laboratorio de rutina y registro de Holter de 24 horas.

El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de χ^2 .

RESULTADOS

Nuestra población está constituida por 31 pacientes, con un promedio de edad de 57.6 ± 11.87 años, 14 pertenecieron al sexo femenino y 15 al masculino.

La patología principal a la que se atribuyó la arritmia, se muestra en la Tabla I, en ella destaca que en el mayor número de casos la cardiopatía aterosclerosa fue la más frecuentemente observada. A la cardiopatía isquémica correspondieron 9 enfermos, cuatro de los cuales tenían historia de infarto al miocardio, ninguno con angor residual, y en los otros 5 enfermos, manifestado como angina de pecho estable, y desencadenada por esfuerzo físico.

A la cardiopatía reumática se atribuyó la arritmia en 3 pacientes, uno de ellos, el caso número 25 al que se había colocado una prótesis Medtronic-Hall en posición aórtica 6 años antes.

En la Tabla II se aprecian las arritmias presentadas. Aunque las extrasístoles ventriculares fueron las arritmias más frecuentemente encontradas, solamente presentamos aquellos que constituyen el propósito de esta experiencia.

En la Tabla III presentamos los síntomas que con más frecuencia estuvieron asociadas a los trastornos del ritmo, y como era de esperarse, por el tipo de pacientes que constituyen este protocolo, no hubo asintomáticos, a la vez que las palpitaciones fueron las molestias más frecuentemente descritas.

En la Tabla IV se hace referencia a aquellos antiarrítmicos que fueron utilizados, así mismo se ilustran los porcentajes y el tipo de respuesta a cada uno de ellos.

El número promedio de agentes antiarrítmicos administrados sin éxito previamente fue de 2.93 ± 0.131 por paciente. Es significativo

sin embargo que el 48.4 % (15 casos) recibieron con anterioridad 3 - drogas, el 22.6 % (7 casos) habían utilizado 4 agentes y solamente el 29 % (9 casos) dos productos.

La respuesta al tratamiento antiarrítmico fue arbitrariamente - considerada buena, cuando se logró abolir la presencia de paroxismos de taquicardia ventricular, del fenómeno de R/T o la supresión de un mínimo del 80 % de la extrasistolia. Regular si se obtuvo una disminución del 50-79 % de extrasístoles y desaparición de los episodios de taquicardia ventricular, del fenómeno de R/T.

Finalmente se califica como mala si la respuesta fue menor a lo antes expuesto.

Con el empleo secuencial pudimos percatarnos que una respuesta - inicial considerada adecuada, unos meses era insuficiente y justificaba el ensayo de otro producto. Lo que ocurrió con mayor frecuencia - en el caso de la mexiletina, y de la propafenona.

Al analizar la respuesta de cada uno de los cinco agentes emplea dos por nosotros, en relación a la gravedad de la arritmia, de acuerdo a la clasificación de Lown (3).

En lo que respecta al número de medicamentos recibidos antes de ingresar a este protocolo no se encontraron tampoco diferencias estadísticamente significativas en la respuesta a cada uno de los agentes antiarrítmicos utilizados.

Al comparar la respuesta de cada uno de los grupos contra el - resto sólo encontramos diferencia estadísticamente significativa con la amiodarona ($p < 0.001$).

Para fines del análisis estadístico comparamos solamente dos tipos de respuesta la buena Vs. la no buena (que incluye la considera da regular y mala).

DISCUSION

La muerte súbita continúa siendo un gran problema de Salud Pública, - ya que con frecuencia ocurre en grupos de edad económicamente activos. Cuando se debe a causas cardíacas, generalmente lo hace a través de - un evento isquémico que condiciona la inestabilidad eléctrica que - precede a la fibrilación ventricular como evento final.

El monitoreo eléctrico ambulatorio continuo ha permitido conocer, en aquellos sujetos que han sido recuperados de un evento de esta naturaleza o en aquellos que murieron mientras se les realizó este tipo de registro, que la fibrilación ventricular suele ser precedida por - arritmias ventriculares recurrentes consideradas malignas (8).

El registro ambulatorio continuo es actualmente una herramienta diagnóstica de gran valor para la detección de trastornos del ritmo. Ha contribuido no sólo a mejorar nuestra comprensión de su frecuencia y significado de la variabilidad espontánea de las arritmias ventriculares, sino también a evaluar el efecto de los fármacos antiarrítmicos (10).

Debe enfatizarse no obstante, que la presencia de extrasístoles ventriculares no permite diferenciar sujetos normales de aquellos con cardiopatía orgánica. Aunque arbitraria, la clasificación propuesta - por Lown (3), ha sido de gran utilidad clínica, ya que hace posible - identificar aquellos que con mayor frecuencia se asocian a otras - arritmias potencialmente letales.

Durante el monitoreo ambulatorio de 24 horas hasta el 67 % de un grupo de individuos sanos tuvieron arritmias ventriculares, comparado con el 85 % observado en aquellos con cardiopatía. Sin embargo, el - grado avanzado de las arritmias ventriculares fue más frecuentemente-

identificado en pacientes con enfermedad cardiaca, especialmente aquellos con cardiopatía isquémica. Los pacientes con arritmias ventriculares complejas (multiformes, acopladas, taquicardia ventricular, fenómeno de R sobre T) tuvieron mayor número de lesiones coronarias significativas que aquellos que mostraron arritmias menos frecuentes o no las tuvieron (4).

También se ha observado que las arritmias ventriculares frecuentes y complejas se relacionan con enfermedad cardiaca importante y disfunción ventricular izquierda. Se acepta también que la significación pronóstica no reside en la arritmia ventricular, sino en la gravedad de la cardiopatía. La importancia del tratamiento de las arritmias ventriculares radica en reducir su frecuencia y si es posible abolir los episodios de taquicardia y fibrilación ventricular. Aunque estas metas no siempre son alcanzadas, la disminución en la frecuencia de episodios repetitivos puede ser suficiente (10). Algunos autores han considerado como una respuesta terapéutica adecuada, la reducción de la frecuencia de extrasístoles hasta en un 80-90 % de su presentación. Otros consideran una respuesta adecuada cuando se han logrado controlar los síntomas del paciente, aceptando la persistencia de una frecuencia relativamente alta de la arritmia (8).

Al calificar el resultado de un esquema antiarrítmico debe considerarse la variación espontánea de la arritmia pues se corre el riesgo de minimizar la respuesta al tratamiento. En la selección del tratamiento antiarrítmico se sugiere iniciar el tratamiento con las drogas antiarrítmicas convencionales. Los medicamentos antiarrítmicos se agrupan en 4 clases propuestas por Vaughan-Williams (17), considerando sus propiedades electrofisiológicas. Los fármacos de la clase I poseen una acción anestésica local y afectan la conducción de los canales rápidos

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

de sodio. El prototipo es la quinidina. Aquellos de la clase II son sustancias bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos. El prototipo es el propranolol. Los medicamentos de la clase III son aquellos que prolongan las fases de repolarización del potencial de acción, representados por la amiodarona. Por último los medicamentos de la clase IV poseen las características de bloquear los conductos y canales de calcio.

Los medicamentos de clase I se han subdividido en 3 subgrupos - (a, b, c) provocan disminución en la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción y prolongan el tiempo de repolarización. Aumentan el periodo refractario efectivo y el potencial umbral diastólico, disminuyen también la capacidad de respuesta de la membrana y la velocidad de despolarización espontánea de la fase 4.

Como expresamos antes, el propósito de esta experiencia fue evaluar aquellos enfermos portadores de arritmias cardíacas que denominamos rebeldes, si no se consiguió mejoría con el empleo de más de dos fármacos (12). Este tipo de arritmias si bien es más común en estadios avanzados de daño miocárdico, no son privativos de éstos y es posible, tal como ocurrió en nuestra serie encontrar este comportamiento en sujetos sin cardiopatía orgánica demostrable.

Como se observa en esta comunicación, el número de agentes empleados con anterioridad (2.9 por paciente) y en ocasiones se utilizan combinaciones, que no sólo mejoraron la respuesta, sino que sus efectos indeseables tienen un carácter aditivo y más aún, pueden sumar sus efectos proarrítmicos potenciales y agravar la arritmia (12).

Como claramente se aprecia, no existen datos fehacientes que garanticen el éxito de un agente en concreto, y más aún, una respuesta inicial adecuada, puede, como ocurrió en nuestros casos, a plazo me-

diato requerir de algún otro esquema terapéutico.

Como ha sido sugerido en la literatura (13), idealmente en la selección del agente más útil debiera incluirse un programa de investigación con varios productos en cada enfermo, evaluando la respuesta a éstos, mediante Holter y prueba de esfuerzo, sin olvidar que el seguimiento periódico en la misma forma es imperativo, por la disminución de la efectividad antiarrítmica que puede ocurrir con el tratamiento a largo plazo.

En nuestros casos el agente que resultó más eficaz en este grupo de arritmias rebeldes, fue la amiodarona, hallazgo que concuerda con la experiencia de otros autores (9), no obstante, que en casi la mitad de los casos no fue suficientemente útil, y si lo fueron otros agentes, ya que los 10 casos que en este protocolo no la recibieron, la habrían utilizado antes sin éxito.

La frecuencia de efectos indeseables observada por nosotros es más reducida probablemente debida, a que las dosis no fueron altas y que el periodo de seguimiento es relativamente corto, lo que explica también la ausencia de muerte en el grupo a pesar de tratarse de pacientes de muy alto riesgo.

A manera de conclusión podríamos mencionar:

1. Que no existe el antiarrítmico ideal.
2. No encontramos datos que nos permitan predecir el éxito de un agente determinado, ni tampoco presuponer, en que casos podría perder efectividad antiarrítmica, durante el seguimiento a largo plazo.
3. Que debe seleccionarse en base al método ensayo-respuesta comparándolo con varios agentes mediante registros ambulatorios y

puebas de esfuerzo cuando esto es posible.

4. La mayoría de pacientes pueden ser protegidos con medidas médicas únicamente.

REFERENCIAS

1. Brodsky M.; Wu Denes.; et al: Arrhythmias documented by 24 hour - continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical student without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 39:390, 1977.
2. McHenry P.L.; Fish C.; Jordan J.W. et al: Cardiac arrhythmias observed during maximal treadmill exercise testing in clinical normal men. *Am J Cardiol* 29:331, 1972.
3. Lown B.; Wolf M.; Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44:130, 1971.
4. Calvert A.; Lown B. and Gorlin R.: Ventricular premature beats - and anatomically defined coronary heart disease. *Am J Cardiol* 39: 627, 1977.
5. Lown B.; DeSilva R.; Lenson R.: Roles of psychologic stress and - autonomic nervous system, changes in provocation of ventricular - premature complexes. *Am J Cardiol* 41:979, 1978.
6. Lown B.; Temte J.; Reich P. et al: Basis for recurring ventricular fibrillation in the absence of coronary heart disease and its management. *N Engl J Med* 294:623-629, 1976.
7. Schulze R. A.; Strauss H. W.; Pitt B.: Sudden death in the year - following myocardial infarction. *Am J Med* 62:192, 1977.
8. Lown B.; Graboys T. B.: Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 39:910, 1977.
9. Fogoros R.H.; Anderson K.P.; Winkle R.A.: Amiodarone clinical - efficacy and toxicity in 96 patients with recurring, drug-refractory arrhythmias. *Circulation* 68:88-94, 1983.
10. Harrison D.C.; Fitzgerald J. W.; Winkle R.A.: Contribution of ambulatory electrocardiographic monitoring to antiarrhythmic management. *Am J Cardiol* 41:996, 1978.
11. Ryan M.; Lown B.; Horn H.: Comparison of ventricular ectopy activity during 24-hour monitoring and exercise testing in patients - coronary heart disease. *N. Engl J Med* 292:224-229, 1975.
12. Velebit V.; Podrid P.; Lown B., et al: Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. *Circulation* 65:886, 1982.
13. Graboys T.B.; Lown B.; Podrid P. et al: Long term survival of patients with malignant ventricular arrhythmia treated with antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 50:437, 1982.
14. Zipes D.P.; Troup P.J.; New antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* -- 41:1005, 1978.

15. Dubner S. J.; Elencwajg B.D.; Palma, S.: Efficacy of flecainide in - the management of ventricular arrhythmias: comparative study with - amiodarone. *Am Heart J* 109:523, 1985.
16. Podrid P.J.; Lown B.; Propafenone: A new agent for ventricular - - arrhythmia. *JACC* 4:117, 1984.
17. Huang S.K.; Marcus F.I.: Antiarrhythmic drug therapy of ventricular arrhythmias. *Curr Probl Cardiol* Vol. 1 no. 4, 1986.

TABLA I

| | | |
|--------------------------------|---|----|
| 1. CARDIOPATIA ATEROESCLEROSA | | 12 |
| 2. CARDIOPATIA REUMATICA | | 3 |
| 3. CARDIOPATIA ISQUEMICA | | 9 |
| a) infarto al miocardio | 4 | |
| b) angina de esfuerzo | 5 | |
| 4. CARDIOPATIAS CONGENITAS | | 2 |
| a) CIA operadas | 2 | |
| 5. MIOCARDITIS | | 2 |
| a) viral | 1 | |
| b) periparto | 1 | |
| 6. OTROS | | 3 |
| a) acromegalia | 1 | |
| b) cáncer pulmonar | 1 | |
| c) miocardiopatía hipertrófica | 1 | |
| TOTAL | | 31 |

TABLA II

ARRITMIAS OBSERVADAS EN LA POBLACION

| CLASIFICACION DE LOWN | NUMERO | PORCENTAJE |
|-----------------------|--------|------------|
| III | 17 | 54.84 |
| IV a | 26 | 83.87 |
| b | 5 | 16.13 |
| V | 9 | 29.03 |
| FV | 1 | 3.22 |

TABLA III
SINTOMAS ASOCIADOS CON EL TRASTORNO DEL RITMO

| SINTOMA | NUMERO | PORCENTAJE |
|---------------|--------|------------|
| PALPITACIONES | 17 | 54.81 |
| DISNEA | 7 | 22.53 |
| MAREO | 4 | 13.52 |
| SINCOPE | 3 | 9.67 |

TABLA IV

ANTIARRITMICO UTILIZADO, RESPUESTA AL TRATAMIENTO
(NUMERO/PORCENTAJE)

| | BUENO* | NO BUENO* | NO UTILIZADO |
|--------------|----------|-----------|--------------|
| DISOPIRAMIDA | 0 | 8/25.8 | 23/74.2 |
| PROPAFENONA | 9/29 | 9/29.1 | 13/41.9 |
| MEXILETINA | 9/29 | 4/12.9 | 18/58.1 |
| FLECAINIDA | 7/22.6 | 10/32.2 | 14/45.2 |
| AMIODARONA | 18/85.71 | 3/14.28 | 10/32.25 |

*Ver texto.