

## ABORDATGE DELS PACIENTS AMB TERÀPIA ANTIARRÍTMICA

Montserrat Masip<sup>1</sup>, José M. Guerra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servei de Farmàcia, <sup>2</sup>Servei de Cardiologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

### Resum

*Les arrítmies cardíques consisteixen en una alteració del ritme cardíac normal. Es classifiquen en bradiarítmies i taquiarrítmies. La fibril·lació auricular és l'arrítmia més freqüent en el nostre entorn.*

*L'objectiu de la teràpia és millorar els símptomes i prevenir els problemes relacionats, sobretot els potencialment greus o de risc vital, com la mort sobtada deguda a arrítmies ventriculars o els tromboembolismes.*

*Actualment, la teràpia antiarrítmica, a més dels fàrmacs antiarrítmics, inclou l'ablació per catèter i la implantació de marcapassos o desfibril·ladors. Els medicaments antiarrítmics són un grup heterogeni de fàrmacs que actuen majoritàriament a nivell dels canals iònics de les cèl·lules cardíques. Els antiarrítmics més prescrits són l'amiodarona, la flecaïnida, els beta-blocadors, el verapamil i la digoxina. El maneig terapèutic de les arrítmies cardíques és complex i necessita d'un coneixement ampli de la patologia i les opcions terapèutiques. Els fàrmacs antiarrítmics requereixen el seguiment farmacoterapèutic de l'efectivitat i dels possibles efectes adversos i interaccions amb la medicació dels pacients.*

**Paraules clau:** Arrítmies cardíques, fàrmacs antiarrítmics, fibril·lació auricular, farmacoteràpia.

### Introducció

Les arrítmies cardíques es produeixen com a conseqüència d'una alteració en la generació de l'impuls elèctric, la seva conducció o ambdues alhora, i generen un ritme cardíac accelerat o alentit, regular o bé irregular. Aquesta activitat elèctrica anòmala pot originar-se a la regió auricular o als ventricles. Les arrítmies poden cursar de manera asimptomàtica, produir clínica com mareig, palpitations, insuficiència cardíaca o, fins i tot, ser de risc vital.<sup>1</sup>

Es calcula que un 10% de la població de més de 60 anys té algun tipus d'arrítmia. S'estima que a Catalunya prop de 40.000 persones estan afectades.<sup>2</sup>

La fibril·lació auricular (FA) és la taquiarrítmia sostinguda més freqüent. Degut a les seves conseqüències potencialment greus, com la insuficiència cardíaca congestiva, l'íctus i el deteriorament cognitiu, l'FA té importants implicacions sanitàries. Afecta el 4% de les persones d'edat superior als 40 anys<sup>3</sup> i fins al 10-15% dels majors de 80 anys.<sup>4</sup> A més de l'edat, altres factors de risc són la hipertensió, insuficiència cardíaca, malaltia coronària arterial, valvulopaties, obesitat, diabetis o malaltia renal crònica.<sup>5</sup> Es diagnostica per l'electrocardiograma (ECG) i es tracta farmacològicament per controlar el ritme i/o freqüència, a més d'anticoagulació per prevenir els tromboembolismes. L'ablació es una opció terapèutica en casos seleccionats.<sup>5</sup>

# Classificació, característiques i maneig general de les arrítmies

Les arrítmies cardíques es classifiquen en taquiarrítmies i bradiarrítmies segons generin un ritme cardíac ràpid (> 100 bpm) o lent (< 60 bpm)<sup>6,7</sup> (taula 1).

## BRADIARRÍTMIES

Les bradiarrítmies es caracteritzen per un ritme cardíac lent o fins i tot absent. Es classifiquen en disfunció del node sinusal i bloqueig de la conducció AV. Aquestes arrítmies no tenen en general tractament farmacològic, a excepció de la retirada dels fàrmacs afavoridors. El tractament es basa en la implantació d'un marcapàs definitiu, dispositiu capaç d'estimular les càmeres cardíques desencadenant la seva contracció.<sup>8</sup>

## TAQUIARRÍTMIES

Es considera una taquiarrítmia quan el ritme cardíac presenta una freqüència superior a 100 bpm. S'inclouen en aquest grup també els ritmes auriculars ràpids, encara que la resposta ventricular sigui lenta (fibril·lació auricular i flutter o aleteig auricular) i les extrasístoles supraventriculars i ventriculars.<sup>6,7</sup>

La simptomatologia de les taquiarrítmies pot ser molt variada i dependrà de la freqüència cardíaca, la durada de l'episodi, la patologia associada i, sobretot, la disminució de la funció ventricular. Així, es podran presentar de forma asimptomàtica palpitations inespecífiques, presíncope, síncope i, fins i tot, mort sobtada.<sup>6,7</sup>

Les taquiarrítmies es classifiquen en funció de les càmeres cardíques on es generen, és a dir, supraventriculars quan s'originen a les aurícules o el node AV i ventriculars quan tenen el seu origen als ventricles.<sup>9,10</sup>

## Taquiarrítmies supraventriculars

### Extrasístoles auriculars

És l'arrítmia més freqüent en el monitoratge electrocardiogràfic. Augmenta amb l'edat i la patologia cardiovascular associada. A vegades és asimptomàtica i en ocasions es percep com una irregularitat del pols.<sup>6,7</sup>

Es caracteritza per un batec "extra" d'origen diferent al sinusal. En general, no requereix tractament. En cas de malalts molt simptomàtics es poden utilitzar beta-blocadors, antiarrítmics del grup IC (flecainida o propafenona) i, fins i tot, procedir amb una ablació amb catèter.<sup>6</sup>

### Flutter o aleteig auricular

Es genera per la circulació d'un front d'ona a través d'un circuit de reentrada de l'activitat elèctrica a les aurícules.<sup>10</sup>

Per al seu tractament, els fàrmacs antiarrítmics presenten escassa efectivitat.<sup>11</sup> El tractament d'elecció és l'ablació amb catèter.<sup>12,13</sup>

Si el malalt es troba en situació hemodinàmica inestable la cardioversió és el tractament agut d'elecció.<sup>14</sup> Quan no es pot tractar l'arrítmia, s'ha de controlar la freqüència ventricular mitjançant fàrmacs que alenteixen la conducció pel node AV, com els beta-blocadors, els antagonistes del calci o la digoxina.<sup>15</sup>

### Taquicàrdia auricular focal

La taquicàrdia auricular (TA) focal s'origina en un focus puntual que determina la morfologia de l'ona p a l'ECG.<sup>16</sup>

El tractament és similar al del flutter, per bé que la resposta als antiarrítmics és millor.<sup>17</sup>

### Fibril·lació auricular

L'FA és l'arrítmia sostinguda més freqüent en la població. L'FA pot ser primària, és a dir, sense causa desencadenant, tot i que existeixen factors de risc que afavoreixen la seva aparició, o secundària a cirurgia cardíaca o hipertiroidisme, entre d'altres.<sup>5</sup> L'ECG de l'FA es caracteritza per un ritme auricular caòtic i una resposta ventricular irregular, amb una freqüència que depèn directament de les propietats del node AV. La fisiopatologia de l'FA és complexa i no totalment coneguda. Durant l'FA l'activació elèctrica de les aurícules és aparentment desorganitzada amb múltiples fronts d'activació simultanis.<sup>18</sup>

Es classifica en FA paroxística quan els episodis són autolimitats i de durada inferior als 7 dies; FA persistent si els episodis perduren més de 7 dies; FA persistent de llarga durada si els episodis es perllonguen més enllà d'1 any, i FA permanent quan no es considera susceptible de reversió a ritme sinusal.<sup>5</sup>

La importància clínica de l'FA la determinen tres característiques: 1) la pèrdua de la contracció auricular que disminueix la

**Taula 1. Classificació de les arrítmies cardíques**

Bradiarrítmies	Disfunció del node sinusal
	Bloqueig auriculoventricular
Supraventriculars	Extrasistòlia auricular
	Taquicàrdia sinusal
	Taquicàrdia auricular focal
	Flutter o aleteig auricular
	Fibril·lació auricular
Taquiarrítmies	Taquicàrdia paroxística supraventricular
	Extrasistòlia ventricular
	Taquicàrdia ventricular monomorfa
Ventriculars	Taquicàrdia ventricular polimorfa

capacitat d'esforç i afavoreix l'aparició d'insuficiència cardíaca; 2) la resposta ventricular sense adaptació fisiològica ràpida o lenta;<sup>19,20</sup> 3) els fenòmens tromboembòlics amb una freqüència de fins al 15% anual segons els factors de risc associats i que pot arribar a ser.<sup>21</sup>

El tractament de l'FA ha de considerar si està dirigit a una situació aguda o es tracta d'un tractament crònic.<sup>5</sup> Així mateix, el tractament sempre ha de tenir en compte tres vessants: el control de la freqüència cardíaca, el tractament del ritme i la prevenció dels tromboembolismes amb anticoagulació.

En la situació d'FA aguda o de debut, la reversió del ritme únicament es pot realitzar si el pacient està prèviament anticoagulat o l'arrítmia té menys de 48 hores. Els fàrmacs indicats per a aquesta finalitat són l'amiodarona, els fàrmacs del grup IC (flecainida o propafenona) o el vernakalant, amb una efectivitat variable. Per al control de la freqüència cardíaca s'utilitzen fàrmacs que actuen sobre el node AV com els beta-blocadors, els antagonistes del calci o la digoxina<sup>5</sup> (taula 2).

El tractament crònic de l'FA és complex. La majoria d'estudis disponibles no han mostrat diferències entre mantenir el ritme sinusal o en FA amb la freqüència cardíaca controlada.<sup>22</sup> No obstant això, apart del benefici simptomàtic, en general hi ha la tendència a procurar mantenir el ritme sinusal. Des del punt de vista farmacològic, els fàrmacs més adequats per mantenir el ritme sinusal són els antiarrítmics del grup IC que estan contraindicats en cas de cardiopatia isquèmica, l'amiodarona i el sotalol<sup>5</sup> (taula 3). En cas de pacients simptomàtics en què els fàrmacs han fracassat, estan indicats els procediments invasius d'ablació de venes pulmonars amb taxes d'èxit que arriben fins al 70% en malalts seleccionats (FA paroxística sense cardiopatia associada).<sup>23</sup>

El tractament crònic amb anticoagulants per a la prevenció de fenòmens tromboembòlics ve determinat per la presència de factors de risc. Aquesta indicació es basa en la puntuació

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc recollida en les guies vigents.<sup>5</sup> El tractament antiagregant en els malalts de baix risc o els malalts que no accepten el tractament anticoagulant està contraindicat per l'absència de benefici i el risc de sagnat que comporta.<sup>5,24</sup>

## TAQUICÀRDIA PAROXÍSTICA SUPRAVENTRICULAR (TPSV)

Són taquicàrdies regulars amb QRS estret, d'inici i final bruscs, que es manifesten clínicament com a crisis de palpitations regulars, de freqüència variable i recidivants. Es produeixen per una macroentrada a nivell del node AV en cas de taquicàrdia intranodal, tant entre les aurícules i els ventricles a través d'una via accessòria, com en el cas de la síndrome de Wolff-Parkinson-White.<sup>6,7,10</sup>

El tractament immediat de les TPSV consisteix a alterar la conducció pel node AV, ja sigui mitjançant maniobres vagals o bé, si no són eficaces, amb adenosina (efecte immediat i momentani), beta-blocadors o antagonistes del calci.<sup>10</sup> El tractament definitiu és l'ablació de la via lenta nodal o de la via accessòria, que pot estar indicada, fins i tot, en malalts asimptomàtics.<sup>10,25</sup>

## TAQUICÀRDIES VENTRICULARS

Les taquicàrdies ventriculars (TV) són ritmes amb una freqüència superior a 120 bpm d'origen ventricular. Els complexos QRS durant la taquicàrdia poden ser tots iguals denominant-se taquicàrdia ventricular monomorfa o bé variar d'un batec a l'altre, en la taquicàrdia ventricular polimorfa com en la taquicàrdia ventricular helicoidal o torsade de pointes o d'altres canalopaties com la Síndrome de Brugada.<sup>6,7</sup> Són causa freqüent de mort sobtada.<sup>6,7</sup>

El tractament agut de tota arrítmia que produeix inestabilitat hemodinàmica és la cardioversió elèctrica. Els malalts amb his-

**Taula 2. Farmacoteràpia per al control crònic de la freqüència cardíaca en pacients amb fibril·lació auricular**

Fàrmac	Posologia	Efectes adversos	Precaucions i contraindicacions
<b>Beta-blocadors</b>			
Bisoprolol	1,25-20 mg una o dues vegades al dia	Letargia, cefalea, edemes perifèrics, símptomes respiratoris de vies altes, molèsties gastrointestinals i mareig. Bradicàrdia, bloqueig auriculoventricular i hipotensió.	El broncoespasmè és rar. Contraindicat en fallida cardíaca aguda i en antecedents de broncoespasmè greu.
Carvedilol	3,125-50 mg dues vegades al dia		
Metoprolol	100-200 mg al dia		
<b>Antagonistes del calci</b>			
Verapamil	40-120 mg 3 vegades al dia (120-480 al dia d'alliberació modificada)	Mareig, astènia, letargia, cefalea, acalorament, molèsties gastrointestinals i edemes. Bradicàrdia, bloqueig auriculoventricular i hipotensió.	Utilitzar amb precaució en combinació amb beta-blocadors. Ajustar la dosi en insuficiència hepàtica i insuficiència renal. Contraindicat en fallida cardíaca o fracció d'ejecció < 40%.
Diltiazem	60 mg 3 vegades al dia fins a 360 mg dosi total (120-360 al dia alliberació modificada)		
<b>Glucòsids cardiotònics</b>			
Digoxina	0,25 al dia, variable	Molèsties gastrointestinals, mareig, visió borrosa, cefalea i erupció cutània. En situació de toxicitat és proarrítmic i pot agreujar la fallida cardíaca.	Nivells plasmàtics alts s'associen al risc incrementat de mortalitat. Ajustar per a la funció renal. Monitorar els nivells plasmàtics. Contraindicat en pacients amb vies accessòries, taquicàrdia ventricular i miocardiopatia hipertròfica amb obstrucció del tracte de sortida.

Realitzat a partir de les referències 5, 6 i 7.

tòria o risc de TV requereixen la implantació d'un desfibril·lador automàtic implantable (DAI) per al tractament de la TV i la prevenció de la mort sobtada. Molts d'aquest malalts requereixen, a més a més, tractament antiarrítmic crònic per prevenir l'aparició d'arrítmies i disminuir les intervencions del DAI. El tractament més utilitzat amb aquesta indicació és l'amiodarona amb beta-blocadors o sense.<sup>9</sup>

## Tractament farmacològic de les arrítmies

Els fàrmacs antiarrítmics formen un grup heterogeni de substàncies que es caracteritzen per tractar o prevenir les alteracions del ritme cardíac. Actualment, a més dels fàrmacs antiarrítmics, l'ablació per catèter i la implantació de marcapassos i desfibril·ladors constitueixen la base de la terapèutica antiarrítmica.<sup>6,7</sup>

Els fàrmacs antiarrítmics actuen en general a nivell dels canals iònics presents en les cèl·lules cardíques. La interacció dels fàrmacs antiarrítmics amb el teixit cardíac i els canvis electrofisiològics que en deriven són complexos, degut a la similitud estructural dels canals iònics diana, els canvis d'expressió dels canals durant el curs de la malaltia i l'acció dels medicaments sobre altres dianes terapèutiques.<sup>26</sup>

## Fàrmacs antiarrítmics

La classificació dels fàrmacs antiarrítmics de Vaughan-Williams, proposada l'any 1970, és la més acceptada per la seva simplicitat i ordena els antiarrítmics en quatre grups segons el seu mecanisme d'acció.<sup>7</sup>

**Grup I:** Blocadors dels canals de sodi dependents de voltatge. Disminueixen la velocitat de conducció i l'excitabilitat. Segons el comportament a nivell d'aquests canals, els fàrmacs del grup es subdivideixen en:

**Ia:** procaïnàmid i quinidina. Produeixen un bloqueig del corrent de sodi en unir-se al canal de sodi en estat actiu.<sup>27,28</sup> La procaïnàmid s'utilitza via endovenosa en el medi hospitalari per tractar la taquicàrdia ventricular monomorfa sostinguda correctament tolerada hemodinàmicament.<sup>6,7</sup>

**Ib:** lidocaïna. Pràcticament no s'utilitza.

Ic: propafenona i flecaïnida. Presenten una elevada afinitat pels canals de sodi en estat actiu (flecaïnida) i en estat inactiu (propafenona), disminueixen la velocitat de conducció i són arritmogènics. La propafenona presenta, a més a més, cert efecte beta-blocador.<sup>27,28</sup> S'utilitzen fonamentalment en el tractament de l'FA com a prevenció i tractament de les crisis.<sup>5</sup> Tant la propafenona com la flecaïnida estan contraindicades en pacients amb cardiopatia estructural degut

**Taula 3. Farmacoteràpia per al manteniment del ritme sinusal en pacients amb fibril·lació auricular**

Fàrmac	Posologia	Efectes adversos	Precaucions i contraindicacions
Amiodarona	200 mg al dia	Pneumonitis i fibrosi pulmonar, hipotiroidisme o hipertiroidisme, neuropatia, tremolor, dipòsits corneals, fotosensibilitat, decoloració cutània, anorèxia, estrenyiment, hepatotoxicitat, bradicàrdia sinusal, perllongació del QT, <i>torsade de pointes</i> .	Precaució en l'ús concomitant de fàrmacs que perllonguen el QT i en pacients amb malaltia del node sinusal, node AV o sistema de conducció. Reduir les dosis d'antagonistes de la vitamina K i digoxina. Risc incrementat de miopia amb estatines. Precaució en pacients amb malaltia hepàtica preexistent. Interrompre el tractament si perllongació del QT > 500 msec. Monitoratge de l'ECG a l'inici del tractament: basal, 1 setmana i 4 setmanes després de l'inici.
Dronedarona	400 mg dues vegades al dia	Nàusees, vòmits, diarrea, elevació dels nivells de creatinina, bradicàrdia, empitjorament de la insuficiència cardíaca, hepatotoxicitat, fibrosi pulmonar, <i>torsade de pointes</i> .	Contraïndicat en NYHA classe III o IV o fallida cardíaca inestable, durant la teràpia concomitant amb fàrmacs que perllonguen el QT, o inhibidors potents del CYP3A4 i amb aclariment de creatinina < 30 ml/min. Reduir les dosis de digoxina, beta-blocadors i algunes estatines. Precaució en pacients amb malaltia hepàtica preexistent. Interrompre el tractament si perllongació del QT > 500 msec. Monitoratge de l'ECG a l'inici del tractament: basal, 1 setmana i 4 setmanes després de l'inici.
Flecaïnida	100 mg dues vegades al dia	Taquicàrdia/fibril·lació ventricular en pacients amb cardiopatia isquèmica, <i>flutter</i> auricular, mareig, dispnea, cefalea, visió borrosa, nàusees, tremolor, fatiga.	Contraïndicat si l'aclariment de creatinina < 50 ml/min, malaltia hepàtica, cardiopatia isquèmica o funció ventricular deprimida. Precaució en pacients amb malaltia del node sinusal, node AV o sistema de conducció. Els inhibidors del CYP2D6 augmenten la seva concertació plasmàtica. Interrompre el tractament si augment de la durada dels QRS > 25% del basal. Monitoratge de l'ECG a l'inici del tractament: basal, dia 1, dies 2-3 després de l'inici.
Propafenona	150 mg tres vegades al dia	Sabor inusual, mareig, nàusees, cefalea, fatiga, estrenyiment, diarrea, insuficiència cardíaca, visió borrosa, bradicàrdia, palpitations.	Contraïndicat en cardiopatia isquèmica o funció ventricular deprimida. Precaució en pacients amb malaltia del node sinusal, node AV o sistema de conducció, disfunció renal o hepàtica i asma. Augmenten les concentracions de digoxina i warfarina. Interrompre el tractament si augment de la durada dels QRS > 25% del basal. Monitoratge de l'ECG a l'inici del tractament: basal, dia 1, dies 2-3 després de l'inici.
Sotalol	80-160 mg dues vegades al dia	Mareig, debilitat, fatiga, nàusees, vòmits, diarrea, bradicàrdia, <i>torsade de pointes</i> , broncoespasme, empitjorament de la insuficiència cardíaca.	Contraïndicat en hipertrofia ventricular significativa, fallida ventricular esquerra, asma, allargament del QT preexistent, hipotassèmia i aclariment de creatinina < 50 ml/min. En insuficiència renal moderada requereix l'ajustat de dosi. Interrompre el tractament si perllongació del QT > 500 msec o > 60 msec sobre el basal. Monitoratge de l'ECG a l'inici del tractament: basal, dia 1, dies 2-3 després de l'inici.

Realitzat a partir de les referències 5, 6 i 7.

a l'efecte proarrítmic i l'increment de la mortalitat en aquest grup de pacients.<sup>6,7,27-29</sup> És convenient revisar l'ECG després de l'inici del tractament per comprovar l'absència d'alteracions electrocardiogràfiques secundàries.<sup>6,7</sup> Es recomana l'administració d'aquests fàrmacs juntament amb medicaments bloquejadors del node AV com els beta-blocadors, els antagonistes del calci o la digoxina per evitar proarrítmies.<sup>5</sup> Igualment, la flecaïnida també s'indica en la cardioversió farmacològica de l'FA. Com a indicació més recent, s'utilitza en les taquicàrdies ventriculars catecolaminèrgiques.<sup>9,29</sup>

**Grup II:** bloquejadors beta-adrenèrgics. Són eficaços en el tractament de la taquicàrdia sinusal i totes les arrítmies dependents del to simpàtic com són l'extrasistòlia supraventricular i ventricular i certs tipus de taquicàrdies ventriculars com les catecolaminèrgiques.<sup>6,7</sup> Pel seu efecte depressor sobre el node AV, són útils per controlar la freqüència ventricular en pacients amb taquiarrítmies supraventriculars (TA, TPSV, flutter i FA).<sup>5,10</sup> També són útils en el tractament de les arrítmies associades a prolapse mitral, síndrome QT llarg o miocardiopatia hipertròfica o arritmogènica.<sup>9</sup> Redueixen la incidència de mort sobtada cardíaca i la mortalitat global en pacients afectats de cardiopatia isquèmica. Aquest efecte protector també pot extrapolar-se a pacients amb altres cardiopaties.<sup>27</sup>

**Grup III:** amiodarona, dronedarona i sotalol. S'uneixen als canals de potassi bloquejant la seva sortida, perllonguen la repolarització cel·lular i el període refractari del miocardi.<sup>27,28</sup>

L'amiodarona és el fàrmac antiarrítmic més eficaç. El seu mecanisme d'acció no és del tot conegut, se sap que produeix un bloqueig del corrent dependent de potassi, també presenta afinitat per l'estat inactiu del canal de sodi inhibint aquest corrent, presenta certes propietats antagonistes del calci i efecte simpaticolític. Així mateix, la seva farmacocinètica és complexa i es requereix un temps perllongat per obtenir nivells estables.<sup>27,28</sup> És l'únic fàrmac antiarrítmic segur en pacients amb cardiopatia greu de classe funcional avançada.<sup>6,7</sup> S'utilitza fonamentalment en el tractament de l'FA<sup>5</sup> i en la prevenció i el tractament de les arrítmies ventriculars greus.<sup>9</sup> La seva utilitat es veu limitada pels múltiples efectes adversos, que requereixen d'un monitoratge exhaustiu destacant l'afectació tiroide (hipertiroidisme o hipotiroidisme), hepatitis tòxica, fotosensibilitat, dipòsits cutanis i corneals, pneumonitis i fibrosi pulmonar.<sup>27,28</sup>

La drodenarona, comercialitzada més recentment, és un anàleg de l'amiodarona que en no contenir iode a la seva estructura no presenta afectació tiroide.<sup>27,28</sup> L'efectivitat en les arrítmies supraventriculars és probablement semblant a l'amiodarona, però presenta un perfil d'efectes adversos que ha suposat el seu desús.

El sotalol combina l'acció dels beta-blocadors amb l'acció bloquejant dels canals de potassi.<sup>27,28</sup> S'empra en el tractament de l'FA i algunes arrítmies ventriculars. Mostra una elevada tendència a l'allargament de l'interval QT i, per tant, a l'inici del tracta-

**Taula 4. Interaccions medicamentoses dels principals fàrmacs antiarrítmics**

Fàrmac	Interaccions	
	Fàrmac amb el qual interacciona	Resultat
Beta-blocadors	Rifampicina	Disminueix la seva biodisponibilitat
	Verapamil i diltiazem	Risc augmentat de bradicàrdia, bloqueig AV i insuficiència cardíaca
Verapamil, diltiazem	Beta-blocadors, digoxina	Risc augmentat de bradicàrdia, bloqueig AV i insuficiència cardíaca
	Digoxina	Augmenten els nivells de digoxina
Digoxina	Itraconazole, mirabegró, ritonavir	Augmenten els nivells de digoxina
Amiodarona	Digoxina, flecaïnida, anticoagulants orals, diltiazem	Augmenten les concentracions plasmàtiques d'aquests fàrmacs
	Beta-blocadors, diltiazem, verapamil	Risc augmentat de bradicàrdia, bloqueig AV i insuficiència cardíaca
	Fàrmacs que perllonguen el QT	Risc augmentat de <i>torsade de pointes</i>
Dronedarona	Antiarrítmics grups I i III o fàrmac que perllonguen el QT	Risc augmentat de <i>torsade de pointes</i>
	Beta-blocadors, diltiazem, verapamil	Risc augmentat de bradicàrdia, bloqueig AV i insuficiència cardíaca
	Digoxina, simvastatina	Augmenten els seus nivells plasmàtics
	Inhibidors del CYP3A4	Augmenta la concentració de la dronedarona
	Inductors del CYP3A4	Disminueix la concentració de dronedarona
	Substrats de CYP3A4	Augmenta la concentració d'aquests fàrmacs
	Anticoagulants orals	S'ha de monitorar el temps de protrombina
Flecaïnida	Amiodarona	Augmenta la concentració de flecaïnida
	Digoxina	Risc augmentat de bradicàrdia i bloqueig AV
	Antiarrítmics grup Ia	Risc augmentat d'insuficiència cardíaca i bloqueigs cardíacs
	Beta-blocadors, diltiazem, verapamil	Risc augmentat de bradicàrdia, bloqueig AV i insuficiència cardíaca
	Inhibidors del CYP2D6 (fluoxetina)	Augmenten la concentració de flecaïnida
Propafenona	Digoxina	Risc augmentat de bradicàrdia i bloqueig AV
	Antiarrítmics grup Ia	Risc augmentat d'insuficiència cardíaca i bloqueigs cardíacs
	Beta-blocadors, diltiazem, verapamil	Risc augmentat de bradicàrdia, bloqueig AV i insuficiència cardíaca
Sotalol	Fàrmacs que perllonguen el QT	Risc augmentat de <i>torsade de pointes</i>
	Tiazides i diurètics de la nansa	Risc augmentat de <i>torsade de pointes</i>

Realitzat a partir de les referències 6, 7, 37 i 38.

ment convé realitzar un monitoratge estret de l'ECG. En general, la tolerància és inadequada degut al fet que produeix astènia.

**Grup IV:** antagonistes del calci no dihidropiridínics. Bloquegen l'entrada del calci a través dels canals tipus L de la membrana de les cèl·lules cardíaques bloquejant aquest corrent. Tant verapamil com diltiazem actuen sobre el node sinoauricular i AV deprenint la freqüència. Disminueixen la contractilitat miocardiaca, produeixen vasodilatació arteriolar i disminució de la pressió arterial. El verapamil actua també disminuint la conducció a través del node AV.<sup>27,28</sup> S'utilitzen en la prevenció i tractament de les TPSV<sup>10</sup> i per controlar la freqüència ventricular en pacients amb TA, flutter o FA.<sup>5,10</sup>

Altres fàrmacs antiarrítmics comercialitzats no inclosos en la classificació de Vaughan-Williams són el magnesi, l'adenosina o el vernakalant, d'ús hospitalari, i la digoxina, la ivabradina i la ranolazina.<sup>27,28</sup>

La digoxina és un inhibidor selectiu de l'ATPasa de sodi-potassi. Té un efecte vagotònic i disminueix la conducció a través del node AV, per la qual cosa s'utilitza per al control de la freqüència ventricular mitjana en repòs en els pacients amb FA. No té cap efecte sobre la freqüència ventricular mitjana durant l'exercici físic.<sup>27,28</sup>

La ivabradina es considera d'utilitat en la taquicàrdia sinusal inapropiada.<sup>27,30-32</sup> Recentment, s'ha postulat la seva possible utilitat en el control de la freqüència ventricular en l'FA.<sup>33</sup>

La ranolazina és un inhibidor del component tardà del corrent de sodi. Podria ser d'utilitat en el tractament de les arrítmies ventriculars en pacients amb cardiopatia, però el potencial antiarrítmic encara no s'ha estudiat suficientment.<sup>28,34</sup>

## Maneig de les arrítmies a l'àmbit d'atenció primària

El paper dels equips clínics d'atenció primària en el seguiment dels pacients amb arrítmies depèn del diagnòstic i el tractament establerts. En cada visita rutinària és necessari conèixer els canvis rellevants en la simptomatologia i el tractament.

Els pacients amb dispositius implantats, com marcapassos o DAI, o aquells a qui s'ha practicat teràpia de resincronització cardíaca requereixen el seguiment periòdic del cardiòleg i/o electrofisiòleg. Igualment, els pacients en tractament antiarrítmic generalment reben atenció per part del metge especialista.<sup>35</sup>

Els pacients consulten inicialment al metge d'atenció primària per simptomatologia que pot associar-se a una arrítmia: des de palpitations a mareig o, fins i tot, síncope. També requereixen una avaluació adequada aquells pacients amb alteracions a l'ECG o pacients asimptomàtics que en una exploració rutinària presentin el pols irregular. Recentment, el Departament de Salut ha impulsat el projecte "Pre-nte el pols" amb l'objectiu de detectar precoçment l'FA per prevenir l'íctus.<sup>2</sup>

L'avaluació inicial d'aquests pacients per part dels metges d'atenció primària consisteix a realitzar l'anamnesi per conèixer els símptomes i la seva temporalitat, realitzar una història completa amb els antecedents patològics, un examen físic i un ECG de 12 derivacions durant l'arrítmia i sense ella, si és pos-

sible. L'ECG durant l'arrítmia en determina generalment si la simptomatologia està relacionada amb una arrítmia i el tipus. En ocasions, davant la sospita d'una arrítmia es requereix d'un sistema de monitoratge perllongat de l'ECG com és un Holter ambulatori.<sup>35</sup>

Quan l'arrítmia s'ha identificat o segons la simptomatologia associada és necessari considerar el seu risc a curt i llarg termini, si es requereix una intervenció immediata com la cardioversió, o bé una derivació al metge especialista. Igualment és convenient valorar l'inici del tractament antiarrítmic o l'anticoagulació. Els pacients amb una arrítmia asimptomàtica rarament necessiten una intervenció urgent, tot i que s'ha de valorar el risc a llarg termini i, és per això, que es pugui considerar una derivació al cardiòleg.<sup>35</sup>

Es recomana la derivació a un servei d'urgències en els casos següents: síncope o presíncope en pacients amb bloqueig AV o bradicàrdia, taquicàrdia ventricular mal tolerada o amb hipotensió, sospita d'una arrítmia de risc vital, pacients amb antecedents de malaltia coronària arterial, miocardiopatia, insuficiència cardíaca i síncope o presíncope i/o arrítmia ventricular documentada, taquicàrdia supraventricular sostinguda, FA o flutter amb acceleració o alentiment del ritme, dolor al pit, dispnea o insuficiència cardíaca.<sup>35</sup>

Algunes arrítmies com les extrasístoles o l'FA són freqüents en la població i el seguiment es realitza per part del metge d'atenció primària. Convé derivar al cardiòleg els pacients amb una arrítmia quan hi ha dubtes sobre el diagnòstic o el maneig, els candidats a marcapàs, DAI o procediment d'ablació per catèter i els pacients que han d'iniciar tractament antiarrítmic, especialment amb fàrmacs amb risc d'efecte proarrítmic.<sup>35</sup>

Quant al seguiment farmacoterapèutic, l'efectivitat dels medicaments antiarrítmics és freqüentment parcial o temporal, amb importants variacions interindividuals tant en la resposta clínica com en l'aparició d'efectes adversos. Com a conseqüència, el seguiment clínic de la patologia ha d'incloure un adequat monitoratge farmacoterapèutic, considerar la possible manca d'efectivitat, les interaccions potencials amb la resta de la medicació i el seguiment dels possibles efectes adversos.

Si el tractament farmacològic no controla l'arrítmia pot modificar-se la dosi o la pauta posològica, proposar una alternativa terapèutica o bé associar a un altre antiarrítmic de diferents propietats. A més, aquests pacients habitualment reben tractament farmacològic múltiple amb l'aparició de possibles interaccions que convé conèixer, revisar adequadament mitjançant programes de suport a la prescripció<sup>36</sup> o bases de dades amb informació basada en l'evidència,<sup>37-39</sup> monitorar els possibles efectes i ajustar el tractament si és necessari (taula 4).

Així mateix, els fàrmacs antiarrítmics presenten un elevat nombre d'efectes adversos tant a nivell cardíac com extracardíac. En general, aquests fàrmacs modifiquen les propietats electrofisiològiques cardíaques i, per tant, poden tenir un efecte proarrítmic en forma d'arrítmies lentes o ràpides amb conseqüències que poden ser fatals. Molts d'aquests medicaments també disminueixen la contractilitat cardíaca i poden afavorir el desenvolupament d'insuficiència cardíaca o causar hipotensió que podria empitjorar la malaltia cardíaca de base o la qualitat de vida del pacient. Finalment, no hem d'oblidar la toxicitat sistèmica, d'aparició immediata a l'inici del tractament com a llarg termini<sup>40</sup> (taules 2 i 3).

## Conclusions

*Les arrítmies constitueixen una patologia complexa i variada en què actualment els fàrmacs antiarrítmics tenen un paper a vegades coadjuvant però necessari. Degut a la complexitat d'aquest grup de malalties sovint és necessari comptar amb el cardiòleg especialista per al diagnòstic precís i el maneig inicial, així com orientar el malalt en cas que es pugui beneficiar d'altres opcions terapèutiques més enllà de les farmacològiques. Aquests malalts han de continuar el seu seguiment des de l'atenció primària i, és per això, que els metges d'aquest àmbit han d'estar familiaritzats amb l'abordatge dels diferents tipus d'arrítmies i la detecció de complicacions relacionades amb la farmacoteràpia, com les interaccions potencials rellevants amb la medicació habitual del pacient. Un alt nivell de sospita permetrà la seva detecció precoç redundant en la seguretat dels malalts, una millor resposta als tractaments i el maneig més adequat de la malaltia.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. Campaña "Pren-te el pols". Canal Salut. Generalitat de Catalunya. <http://canalsalut.gencat.cat/ca/actualitat/campanyes/campanya-pren-te-el-pols/>. [Últim accés: 10 de setembre de 2017]3. Perez-Villacastin J, Perez Castellano N, Moreno Planas J. Epidemiology of atrial fibrillation in Spain in the past 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66:561-5.
4. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
6. Arrhythmias, Sudden Death and Syncope. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Brownwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
7. Rhythm and Conduction Disorders. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ, eds. *Hurst's The Heart*. 14th ed. New York: McGraw Hill Education; 2017.
8. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquiva G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281-329.
9. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
10. Katriitis DG, Boriani G, Cosio FG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace* 2017;19:465-511.
11. Da Costa A, Thevenin J, Roche F, et al. Results from the Loire-Ardeche-Drome-Isere-Puy-de-Dome (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. *Circulation* 2006;114:1676-81.
12. Natale A, Newby KH, Pisano E, et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1898-904.
13. Perez FJ, Schubert CM, Parvez B, Pathak V, Ellenbogen KA, Wood MA. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:393-401.
14. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015;132:5444-64.
15. Akhtar M, Tchou P, Jazayeri M. Use of calcium channel entry blockers in the treatment of cardiac arrhythmias. *Circulation* 1989;80:IV31-9.
16. Steinbeck G, Hoffmann E. "True" atrial tachycardia. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl E:10-2, E48-9.
17. Chen SA, Chiang CE, Yang CJ, et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1994;90:1262-78.
18. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
19. Steg PG, Alam S, Chiang CE, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* 2012;98:195-201.
20. Freeman JV, Simon DN, Go AS, et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:393-402.
21. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
22. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760-73.
23. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012;14:528-606.
24. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
25. Calkins H, Yong P, Miller JM, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. *Circulation* 1999;99:262-70.
26. Rosen MR, Janse MJ. Concept of the vulnerable parameter: the Sicilian Gambit revisited. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;55:428-37.
27. Sanoski CA, Bauman JL. The Arrhythmias. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 10th ed. New York: McGraw Hill Education; 2017.
28. Tamargo JL. Fármacos Antiarrítmicos. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. *Farmacología Humana*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.
29. Salvage SC, Chandrasekharan KH, Jeevaratnam K, et al. Multiple targets for flecainide action: implications for cardiac arrhythmogenesis. *Br J Pharmacol* 2017.
30. Cappato R, Castelvecchio S, Ricci C, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1323-9.
31. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, Kligenheben T, Cygankiewicz I, Wrancik JK. Ivabradine in combination with metoprolol succinate in the treatment of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2013;18:338-44.
32. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, Kligenheben T, Wrancik JK. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace* 2013;15:116-21.
33. Turley SL, Francis KE, Lowe DK, Cahoon WD, Jr. Emerging role of ivabradine for rate control in atrial fibrillation. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2016;10:348-52.
34. Mihos CG, Krishna RK, Kherada N, Larruri-Reyes M, Tolentino A, Santana O. The use of ranolazine in non-anginal cardiovascular disorders: A review of current data and ongoing randomized clinical trials. *Pharmacol Res* 2016;103:49-55.
35. Lévy S, Olshansky B. Arrhythmia management for the primary care clinician. UpToDate; 2017.
36. Catalán A BF, Amado E, Baena JM, Bendaham G, Galvan L, Morales V, Oms M, Pons A. Prescripció farmacèutica segura (PREFASEG). *Annals de Medicina* 2011;94:2-3.
37. Micromedex Solutions. Trouven Health Analytics LLC, 2017. <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. [Últim accés: 10 de setembre de 2017]
38. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc, 2017. <https://online.lexi.com/lco/action/home>. [Últim accés: 10 de setembre de 2017]
39. Medscape. Drug Interaction Checker. WebMD LLC, 2017. <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. [Últim accés: 10 de setembre de 2017]
40. Benito L, Hoyo J, Montroig A, et al. [Adverse effects of antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation in primary care]. *Med Clin (Barc)* 2011;137:241-6.

## A un clic...

### Harmonització farmacoterapèutica

- *Naloxegol* (Moventig®) per al tractament del restrenyiment induït per opioides en pacients adults amb una resposta inadequada amb els laxants.

### Seguretat en l'ús de medicaments

- *Errors de medicació amb els inhaladors. Un problema freqüent en el control de les malalties respiratòries.* Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació.
- *Alertes de seguretat de fàrmacs. Newsletter 39 (octubre 2017).* Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya.

### Vacunes

- *Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2017-2018.* Programa de
- Vacunacions. Agència de Salut Pública de Catalunya.

### Prestació farmacèutica

- *Butlletí GeCoFarma.* Generant coneixement sobre la prestació farmacèutica (setembre 2017). CatSalut.

Data de redacció: **Juliol 2017**

En el proper número: **Quan els excipients poden ser causa de problemes. Recomanacions i consideracions davant un pacient amb necessitats especials**

#### Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

**Direcció:** Josep Maria Argimon

**Subdirecció:** Joaquín Delgadillo

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, M. Àngels Parada, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Roser Martínez

**Suport tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud

a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

**Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament,** Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

