



ARTÍCULO ESPECIAL

## Cardioversión farmacológica

### Pharmacological cardioversion

Carlos Arturo Restrepo-Jaramillo <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado, Colombia

<sup>b</sup> Sicor, Medellín, Colombia

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

Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2016



En algunos pacientes con fibrilación auricular el médico puede encontrar conveniente tratar de restaurar el ritmo sinusal. Esto puede intentarse ya sea mediante la administración de energía eléctrica (cardioversión eléctrica) o a través de la administración de medicamentos (cardioversión farmacológica).

Si la fibrilación auricular ha tenido una duración superior a las 48 horas o si el paciente no venía recibiendo anticoagulación oral efectiva, cualquier intento de cardioversión debe estar precedido de una ecocardiografía transesofágica que descarte la presencia de trombos cardiacos<sup>1</sup>.

La cardioversión farmacológica no es buena opción para los casos en los que la situación debe ser resuelta de manera inmediata, como cuando el paciente presenta fibrilación auricular con respuesta ventricular muy alta asociada a hipotensión y colapso hemodinámico. El bajo gasto puede desencadenar eventos graves y lo más apropiado es tratar de restablecer el ritmo normal mediante una cardioversión eléctrica urgente.

Cuando no existe urgencia en restablecer el ritmo sinusal, el clínico debe analizar si es conveniente intentar la terminación de la arritmia por medios farmacológicos. En general, esta decisión tiene en cuenta aspectos diferentes como síntomas del paciente, historia previa de arritmias, edad, función ventricular y tamaño de las aurículas, además de tratamientos previos recibidos. Por ejemplo, si se trata de una persona de edad avanzada con historia de múl-

tiples recurrencias de fibrilación auricular, posiblemente el clínico decida no intentar la cardioversión. De otro lado, si el paciente es joven y tiene una ecocardiografía normal, o cuando es el primer episodio de la arritmia, la conducta lógica sería intentar restablecer el ritmo sinusal<sup>2</sup>.

En algunos candidatos a cardioversión el procedimiento no se realiza en la etapa aguda y se opta por “cardioversión diferida”, por lo general para administrar tres o cuatro semanas de tratamiento anticoagulante efectivo. Esto puede ocurrir por varias razones, como cuando las condiciones clínicas del paciente sugieren causas reversibles (hipertiroidismo o desequilibrio electrolítico), o cuando hay evidencia que sugiere trombos intracardiacos en la ecocardiografía esofágica, o cuando no hay disponibilidad de ecocardiograma esofágico, o las condiciones del paciente no son lo suficientemente estables o adecuadas para el procedimiento.

La mayoría de los pacientes que consultan a servicios de urgencias por fibrilación auricular nueva o con tiempo de evolución desconocida y se encuentran estables, reciben finalmente medicamentos para intentar la cardioversión farmacológica por algunas horas antes de proceder a la eléctrica, en un esfuerzo por evitar los riesgos derivados de la anestesia general o la sedación profunda y mientras se realizan los trámites requeridos para el procedimiento. En caso de fallar la cardioversión farmacológica, se realiza la cardioversión eléctrica. Otra razón para administrar medicamentos es que ciertos antiarrítmicos mejoran las posibilidades de obtener ritmo sinusal y disminuyen las recurrencias después de la cardioversión eléctrica. En

Correo electrónico: [carlos24@une.net.co](mailto:carlos24@une.net.co)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.008>

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/>).

todo caso, se debe tener en cuenta que las posibilidades de éxito con una cardioversión farmacológica son menores cuando la arritmia ha tenido más tiempo de evolución.

A continuación se enumeran los principales medicamentos usados para la cardioversión farmacológica.

## Amiodarona

Fue introducida en Europa desde 1960, inicialmente como antianginoso y luego como antiarrítmico. Es el medicamento más usado en cardioversión farmacológica debido a la vasta experiencia que poseen los clínicos con su uso en situaciones de emergencia, así como a la baja probabilidad de efectos adversos durante su administración corta, producir efectos proarrítmicos y causar compromiso inotrópico negativo significativo<sup>3</sup>. Esto hace que sea una alternativa útil incluso durante frecuencias cardíacas altas y en presencia de cardiopatías graves con compromiso de la función sistólica. Por esas razones, su uso en fibrilación auricular, en el posoperatorio de cirugía cardiovascular y en los ambientes de cuidados intensivos es el más difundido.

Su farmacología tiene varias particularidades únicas. La amiodarona es marcadamente lipofílica, por lo cual requiere de tiempos de administración prolongados para la obtención de niveles estables. Después de la administración venosa se observa una vida media corta, pero esta no es realmente una muestra de inactivación o eliminación sino más bien de redistribución del espacio vascular a los diferentes tejidos, con gran variación interindividual; de hecho, se observan niveles de 60-142 días después de su aplicación. Por vía venosa tiene actividad farmacológica desde los primeros minutos de su administración, al contrario de lo que ocurre con su administración por vía oral, en la que los efectos pueden tomar días o semanas en aparecer.

El efecto de la amiodarona ocurre a nivel de diferentes canales iónicos, lo cual la hace particular. Aunque está clasificada en la clase III de Vaughan Williams debido a sus efectos sobre los canales de potasio, tiene también efectos de clase I (canales de sodio), II (betabloqueador) y IV (canales de potasio). Por esta razón se le conoce como un antiarrítmico "sucio" o de "amplio espectro". Estas desventajas teóricas son las que posiblemente le han permitido sostenerse como antiarrítmico de elección para muchas patologías, mientras que otros antiarrítmicos con efectos puros como los de la clase I de Vaughan Williams (encainida, flecainida, moricizina) resultaron ser proarrítmicos y en algunas condiciones incrementaron la mortalidad<sup>4</sup>.

Cuando la amiodarona se administra por vía oral sus efectos predominantes son de clase III debido a que prolonga el potencial de acción y el período refractario de los tejidos auricular y ventricular por un bloqueo parcial de la corriente de entrada de potasio (IKr). Este efecto lo comparte también con otros medicamentos como sotalolol, dofetilide, ibutilide y dronedarona, pero a diferencia de los anteriores tiene muy pocos efectos proarrítmicos, posiblemente por sus capacidades betabloqueantes y por su efecto sobre los canales de sodio y calcio. Aunque su uso por vía oral produce incrementos significativos en la duración del intervalo QRS y en la del intervalo QT, no es frecuente que se asocie con la aparición de arritmias ventriculares malignas.

Cuando se usa por vía venosa, la amiodarona no produce un aumento significativo en la duración del intervalo

QRS y en la duración del intervalo QT, por lo cual se cree que su efecto es diferente al oral. Tiene propiedades vasodilatadoras significativas y en consecuencia genera alguna descarga adrenérgica, característica que posiblemente hace que su efecto neto no sea excesivamente bradicardizante. La conducción AV se disminuye de manera importante, de modo que la respuesta ventricular decrece en presencia de fibrilación auricular y todas las arritmias supraventriculares pueden verse influenciadas en forma favorable.

La amiodarona presenta varias ventajas en esta arritmia debido a que además de ser útil en la cardioversión farmacológica, potencia los resultados de la cardioversión eléctrica y ayuda a mantener el ritmo sinusal después de un episodio de fibrilación auricular; es además el menos proarrítmico de todos los antiarrítmicos y no aumenta la mortalidad en pacientes con falla cardíaca o cardiopatía isquémica, a diferencia de lo que se ha observado con otros.

La amiodarona oral tiene también cabida dentro de la cardioversión farmacológica, ya que entre el 30-40% de los pacientes con fibrilación auricular de inicio reciente que reciben este medicamento por vía oral pueden ser encontrados en ritmo sinusal en la siguiente consulta<sup>5</sup>. Además, puede ser usada como "pretratamiento" antes de una cardioversión eléctrica, iniciándola al menos tres o cuatro semanas antes del procedimiento, para aumentar su efectividad y las posibilidades de que se conserve el ritmo sinusal.

En algunos centros se ha usado la amiodarona antes de cirugía cardíaca como profilaxis de la fibrilación auricular, con la intención de disminuir las complicaciones arrítmicas y acortar los tiempos de hospitalización<sup>6,7</sup>.

La amiodarona venosa es entonces de gran importancia para restaurar el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular de inicio reciente (menor de una semana), para controlar la respuesta ventricular en cualquier caso de fibrilación auricular que curse con respuesta alta y para la prevención y el manejo de la fibrilación auricular en los primeros días posteriores a una cirugía cardíaca.

Aunque se usan varios esquemas de administración, en términos generales se puede decir que es seguro administrar una dosis inicial de 150 mg en un tiempo mínimo de 10 minutos para evitar la vasodilatación rápida y la hipotensión excesiva. En general, se usa luego una infusión de 1 mg/min durante seis horas y luego de 0,5 mg/min hasta completar 24 horas de administración. Es conveniente tener en cuenta que la droga debe ser disuelta en dextrosa al 5% para conservar sus propiedades y recordar que el uso por vena periférica es permitido pero en todos los casos se asocia con flebitis química, por lo cual es recomendable su empleo por vía central si esa vía está presente.

Llama la atención que el uso de amiodarona en los casos descritos es casi rutinario, pero en realidad las guías de algunas sociedades no la presentan como primera alternativa. Esto posiblemente se deba a que el medicamento se popularizó mucho tiempo después de haber sido liberada su patente, lo cual impidió que existiera un interés comercial en cualquier investigación asociada con el producto. Sin embargo, en el contexto del paciente crítico, el uso del medicamento ha sido validado de manera extensa y por ahora no existen mejores alternativas para la mayoría de sus usos<sup>8</sup>.

Tiene interacciones conocidas con muchos medicamentos, pero es de resaltar su efecto sobre los niveles de digoxina y warfarina, así que se recomienda medir la digoxemia y el tiempo de protrombina con mayor frecuencia de lo acostumbrado si se requiere de su uso concomitante. Igualmente, se debe tener precaución al administrar amiodarona asociada con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT de manera significativa, ya que esta asociación aumentaría el riesgo de arritmias ventriculares polimórficas o tipo *torsades de pointes*.

El uso de amiodarona en embarazo debe evitarse debido a los reportes de efectos adversos en la madre y el feto, aunque se han descrito casos en los que ha permitido salvar pacientes en ese contexto.

En niños no existen estudios controlados y de largo plazo por lo cual, en términos generales, su uso se reserva para casos especiales y en los que se han agotado las demás posibilidades terapéuticas.

Los efectos secundarios del uso de la amiodarona son abundantes y se encuentran mejor estudiados con su administración oral de largo plazo. Los principales problemas observados son tiroideos, pulmonares, oftalmológicos, dermatológicos y neurológicos, aunque se describen posibles alteraciones en casi todos los sistemas, principalmente cuando su uso ha durado varios años. Se han descrito también casos ocasionales de reacción idiosincrática o alérgica con las primeras dosis, algunos de los cuales han terminado en fibrosis pulmonar irreversible.

## Propafenona

Es un potente bloqueador de los canales de sodio, con propiedades principalmente de la clase IC de Vaughan Williams. Sin embargo, al igual que la flecainida, puede tener también algunas propiedades sobre los canales de potasio. Prolonga el intervalo PR y el QRS, pero no alarga significativamente el intervalo QT.

Es muy bien absorbida por la vía oral y su metabolismo es tanto hepático como renal. Se encuentra relacionada con el citocromo CYP2D6, el cual está ausente en aproximadamente el 7% de la población, por lo que en ellos sus niveles pueden llegar a ser muy altos. En general, en estos "metabolizadores lentos" no se registran efectos adversos, a menos que exista falla hepática, o cuando se asocia a la administración de otros medicamentos que usen esa misma vía metabólica como la quinidina o la fluoxetina.

Debido a los efectos proarrítmicos encontrados en los grandes estudios que evaluaron otros medicamentos de la clase I, se recomienda no usar propafenona en pacientes con enfermedad coronaria o cardiopatía estructural. Se considera contraindicado su uso en depresión severa de la función sistólica del ventrículo izquierdo y el estudio CASH encontró aumento de la mortalidad en esos casos<sup>9</sup>.

En algunos pacientes con *flutter* auricular se ha observado que puede facilitarse la conducción aurículo-ventricular y aumentar la respuesta ventricular, por lo que no se recomienda su uso cuando existe historia previa de *flutter* auricular. También se pueden presentar problemas cuando por algún motivo la fibrilación auricular cambia a *flutter*, como ocurre con algunos medicamentos o por efecto de una ablación, pudiendo ocurrir frecuencia alta

por conducción acelerada. Debido al riesgo, al menos teórico, para muchos pacientes, algunos autores recomiendan asociar betabloqueadores o un calcioantagonista no dihidropiridínico al uso de propafenona.

Este medicamento ha resultado ser muy útil para el tratamiento de la fibrilación auricular y la taquicardia auricular, así como en el manejo de arritmias por reentrada que usan vías accesorias o en la reentrada nodal<sup>10</sup>.

La dosis habitual es de 150-300 mg cada ocho horas, para una dosis oral máxima estudiada de 1.200 miligramos diarios. Algunos estudios han mostrado efectividad con la administración cada 12 horas.

Aunque existe una presentación parenteral, no está disponible en los Estados Unidos ni en la mayoría de países del continente Americano.

El uso de propafenona en fibrilación auricular está descrito y reportado como "pill-in-the-pocket"<sup>11,12</sup>. Se trata de la administración de una dosis fija de propafenona o de flecainida por vía oral para intentar la conversión a ritmo sinusal. Después de administrar una dosis de propafenona de 450-600 mg o una de flecainida de 200-300 mg se reporta ritmo sinusal en 51-59% de los pacientes después de tres horas y de 72-78% después de ocho horas, comparado con placebo de 18 y 39% respectivamente<sup>13,14</sup>. Considerando la posibilidad de que ocurran algunos efectos proarrítmicos, o de que se produzca bradicardia sinusal severa con este esquema farmacológico, algunos recomiendan que la terapia "pill-in-the-pocket" se realice en el ambiente hospitalario, por lo menos en la primera oportunidad en que se usará.

## Ibutilide

Es un medicamento antiarrítmico con características químicas que lo hacen parecido al sotalol. Su mecanismo principal es bloquear el canal de potasio IKr; pertenece a la clase III de Vaughan Williams<sup>15</sup>. Causa una prolongación dependiente de dosis del intervalo QT, pero no tiene efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca, el intervalo PR o la duración del QRS.

Solamente puede ser usado por vía parenteral, debido a que sufre rápida inactivación con el primer paso hepático. Por este mismo motivo no debe emplearse en pacientes con enfermedades hepáticas.

Se requiere monitorización electrocardiográfica permanente durante su administración y hasta cuatro horas después de terminada la infusión debido a la posibilidad de que el intervalo QT se prolongue de manera excesiva y se generen arritmias ventriculares polimórficas tipo *torsades de pointes*<sup>16</sup>.

Es útil para convertir la fibrilación auricular y el *flutter* auricular en ritmo sinusal. Posiblemente su efectividad en *flutter* auricular sea superior a la reportada con otros medicamentos, incluso en casos en los cuales la cardioversión eléctrica no obtuvo resultados<sup>17</sup>. Puede usarse en pacientes que reciben amiodarona oral.

## Flecainida

Es un bloqueador de los canales de sodio y su mecanismo principal pertenece a la clase IC de Vaughan Williams, pero tiene también algunos efectos de clase III al bloquear el canal

lkr. En el tejido auricular la flecainida prolonga el potencial de acción de una manera desproporcionada dependiente de la frecuencia. Con su administración se observa prolongación del PR, del QRS y del intervalo QT.

Se absorbe bien por vía oral y tiene eliminación hepática y renal, puede administrarse por vía oral y venosa; por vía oral se dosifica cada 12 horas.

Su uso fue evaluado en los estudios CAST y MUSTT, en los cuales quedó demostrado su potencial arritmogénico en pacientes con arritmias ventriculares, hasta tal punto que se encontró incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con flecainida, al igual que con otros medicamentos del grupo IC, especialmente cuando existe cardiopatía isquémica severa y enfermedad estructural significativa.

Tal como ocurre con propafenona, cuando se administra flecainida en presencia de *flutter* auricular la respuesta ventricular puede aumentar, por lo que algunos recomiendan usar de manera concomitante con betabloqueadores.

Ha resultado ser un medicamento útil para el tratamiento de las arritmias supraventriculares, incluyendo la fibrilación auricular, las taquicardias relacionadas con vías accesorias o con reentrada nodal y las taquicardias atriales.

Puede mejorar las posibilidades de hacer el diagnóstico electrocardiográfico del síndrome de Brugada en quienes su manifestación es intermitente.

Algunos estudios semejantes a los realizados con propafenona han evaluado como exitoso su uso bajo la modalidad de terapia "pill-in-the-pocket".

## Vernakalant

Pertenece a un novedoso grupo de antiarrítmicos que tiene efecto principalmente sobre el tejido auricular, prolongando el período refractario efectivo auricular y la duración del potencial de acción mediante una acción multicanal en la que hay baja expresión de los efectos en el tejido ventricular. Se han demostrado tasas superiores tanto a placebo como a amiodarona para revertir a ritmo sinusal<sup>18</sup>; se han reportado experiencias favorables con el uso de vernakalant en pacientes con fibrilación auricular de inicio reciente (menor o igual a 7 días o en pacientes postquirúrgicos con menor o igual a tres días de evolución)<sup>18,19</sup>. Sus efectos colaterales transitorios más frecuentes son: disgeusia, estornudos y parestesias, algunas veces hipotensión principalmente en pacientes con fracción de eyección deprimida menor al 35%. Se encuentra contraindicado en pacientes con disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección menor al 35%, y/o estadio funcional de la NYHA mayor a III. Solo se recomienda su uso cuando se encuentren compensados de la falla cardíaca. De igual forma, está contraindicado en pacientes con estenosis aórtica severa. No se debe utilizar en *flutter* atrial puesto que no hay una respuesta favorable en este escenario.

La experiencia local publicada es favorable respecto al uso de este medicamento y los resultados no distan de las publicaciones que avalan la recomendación otorgada por la Sociedad europea de cardiología.

Aunque su uso está aprobado en Europa desde el 2010, la Administración de Drogas y Alimentos no ha autorizado hasta el momento su ingreso a los Estados Unidos; se aplica en forma intravenosa a una dosis de 3 mg/kg en 10 minutos, con posibilidad de una dosis adicional de 2 mg/kg.

## Recomendaciones

### Clase I

- La flecainida, la dofetilida, la propafenona y la ibutilida venosa son útiles para la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular y del *flutter* auricular (nivel de evidencia A).
- La amiodarona venosa es útil para la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular y del *flutter* auricular (nivel de evidencia A).
- El vernakalant es útil para la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular de inicio menor o igual a 7 días (nivel de evidencia B).

### Clase IIa

- La administración oral de amiodarona es razonable en casos seleccionados de fibrilación auricular (nivel de evidencia A).
- La propafenona y la flecainida ("pill-in-the-pocket"), adicionadas a un betabloqueador o un calcioantagonista no dihidropiridínico, son razonables para terminar la fibrilación auricular por fuera del hospital siempre que un primer uso hospitalario hubiese garantizado su seguridad (nivel de evidencia B).
- El Vernakalant es útil para la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular en postquirúrgicos menores o iguales a tres días (nivel de evidencia B).

### Clase III

- La dofetilida no es segura para su uso por fuera del hospital (nivel de evidencia B).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130(23):2071-104.
2. Miller JM, Zipes DP. *Therapy for cardiac arrhythmias*. En: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editores. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th. ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011. Chap. 37.
3. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm*. 2007;4:1250.
4. CAST Investigators. Preliminary report. Effect of encainide and flecainide on mortality in randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med*. 1989;321:406-12.
5. Fuster V, Ryden L, Cannom D, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. A Report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:149.
6. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med.* 1997;337:1785.
  7. Giri S, White CM, Dunn AB, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357:830.
  8. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:255.
  9. Study CASH, Siebels J, et al. Preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Am J Cardiol.* 1993;72:109–13.
  10. UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 1995;92:2550–7.
  11. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;126:621–5.
  12. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:542–7.
  13. The “pill-in-the-pocket” approach to atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352:1150–1.
  14. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill-in-the-pocket” approach. *N Engl J Med.* 2004;351:2384–91.
  15. Naccarelli GV, Lee KS, Gibson JK, et al. Electrophysiology and pharmacology of ibutilide. *Am J Cardiol.* 1996;78(8A):12–6.
  16. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide Repeat Dose Study Investigators. *Circulation.* 1996;94:1613–21.
  17. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med.* 1999;340:1849–54.
  18. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:313–21.
  19. Roy D, Rowe BH, Stiell IG, et al. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel anti-arrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2355–61.