

# Antiarrítmicos y antianginosos



Depto. Farmacología y Terapéutica  
Agustina De Santis.  
EUTM 2019.

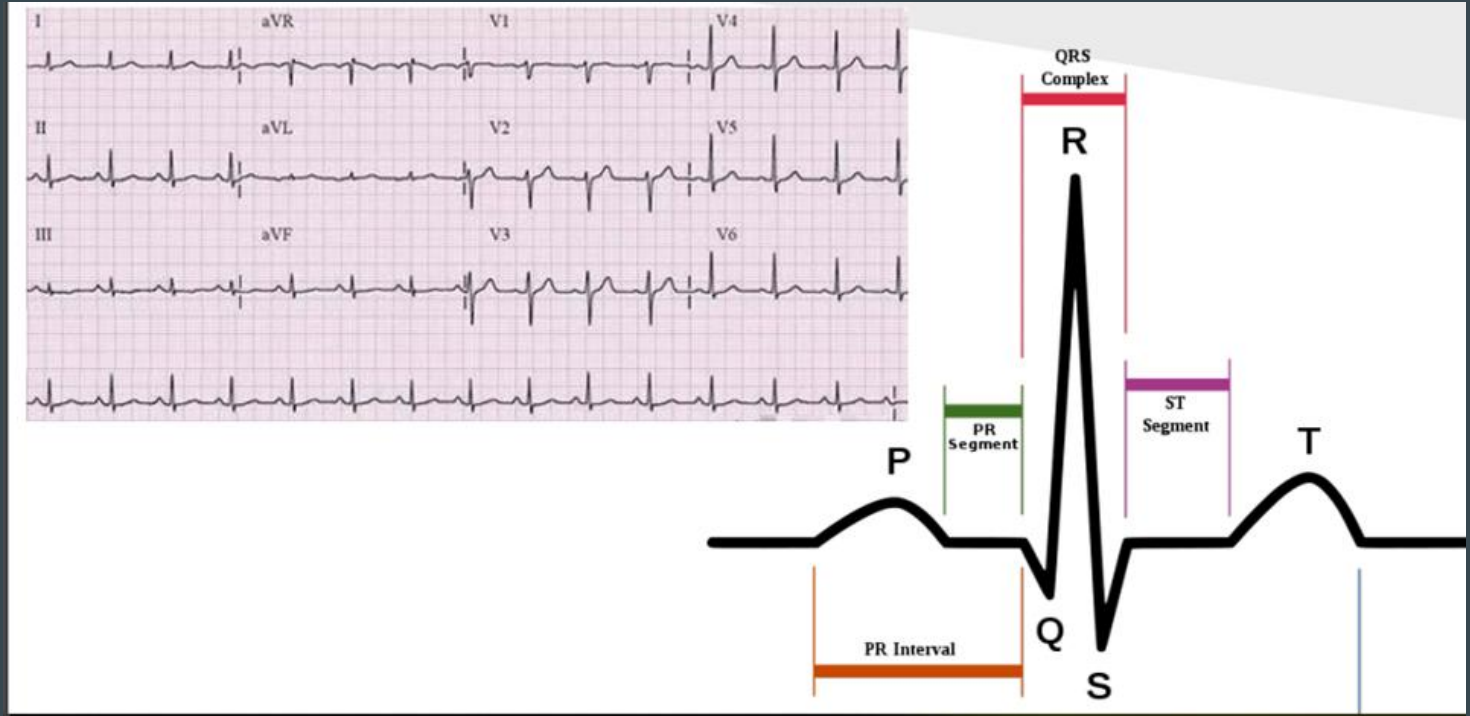


# Fármacos antiarrítmicos

...

# Repasando conceptos.....

ECG normal



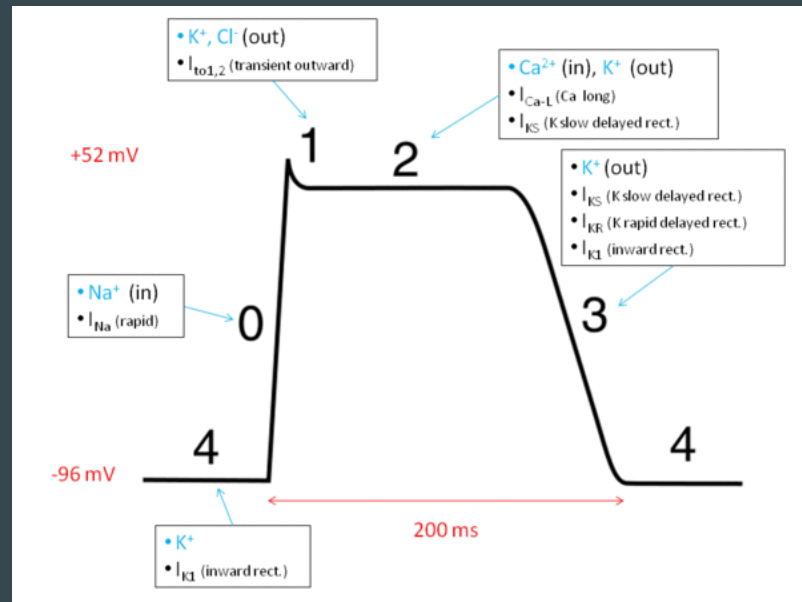
# Repasando conceptos...

- ❑ • Frecuencia cardíaca: manifiesta el automatismo del nódulo sinusal
- ❑ • P: propagación del impulso en la aurícula
- ❑ • PR: tiempo de conducción en el nodo AV
- ❑ • QRS: tiempo de conducción ventricular
- ❑ • QT: duración del potencial de acción ventricular
- ❑ T: repolarización de los ventrículos

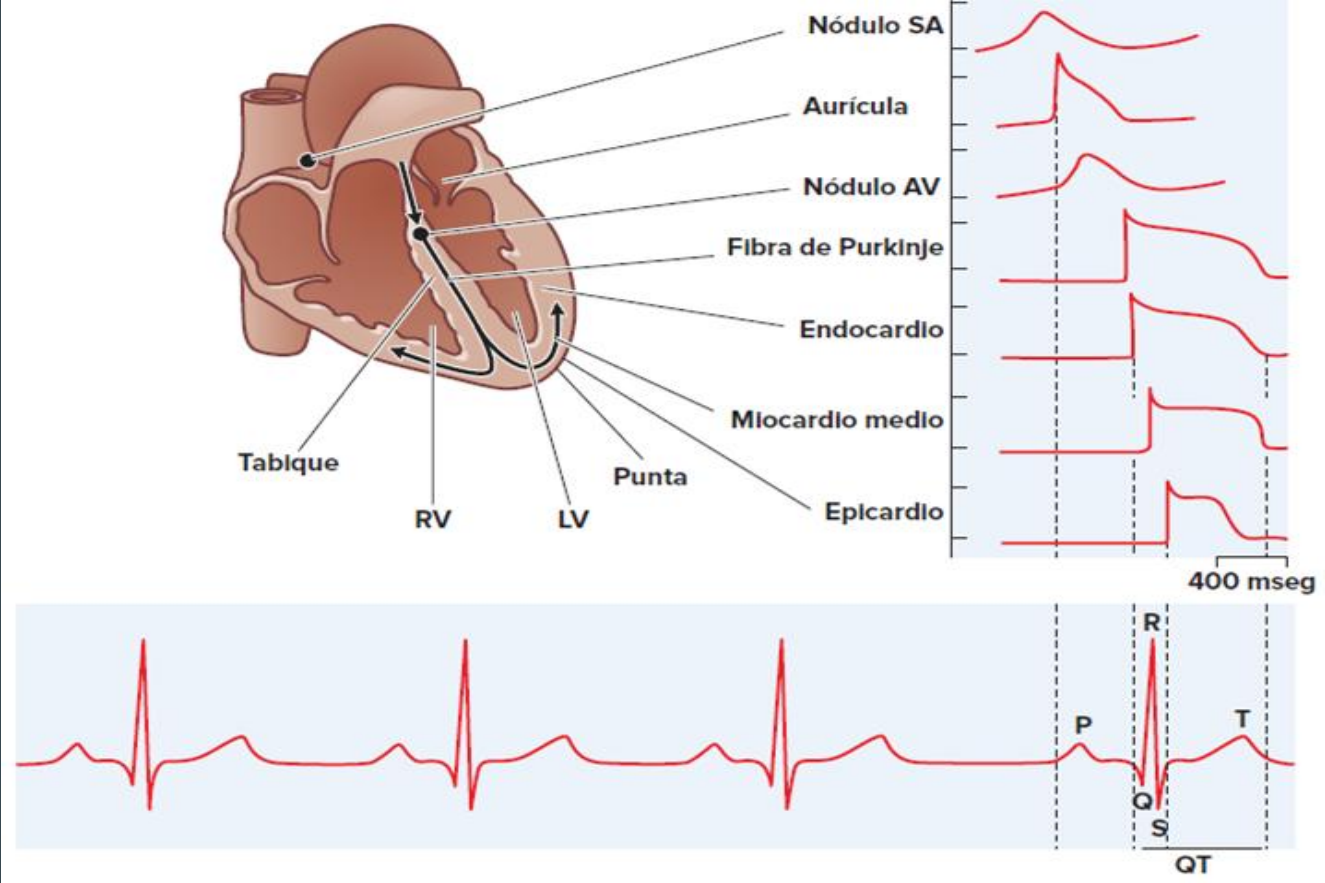
# Potencial de acción y corrientes iónicas.

Células miocárdicas no automáticas (dep de  $\text{Na}^+$ )

- ❑ Potencial de reposo negativo (-85 mV)
- ❑ Fase 0 (despolarización): entrada de  $\text{Na}^+$
- ❑ Fase 1: Corriente transitoria de salida de  $\text{K}^+$
- ❑ Fase 2 (meseta): Entrada de  $\text{Ca}^{2+}$
- ❑ Fase 3 (repolarización): Salida de  $\text{K}^+$
- ❑ Fase 4: Equilibrio isoelectrico Potencial de acción automático (dep de  $\text{Ca}^{2+}$ )
- ❑ Fase 4: Potencial diastólico máximo (-60 mV) – potencial umbral
- ❑ Despolarización: entrada de  $\text{Ca}^{2+}$
- ❑ Repolarización: salida de  $\text{K}^+$



# Del potencial de acción al ECG



# Antiarrítmicos

- ❑ Grupo de fármacos utilizados para el tratamiento y prevención de arritmias cardíacas.
- ❑ Arritmias cardíacas: ----->Trastornos del ritmo: en más o en menos (taqui, bradi)  
----->Trastornos de la conducción del estímulo eléctrico

Asociadas a patologías muy prevalentes:

- ❑ cardiopatía isquémica
- ❑ insuficiencia cardíaca
- ❑ actos anestésico-quirúrgicos

Tratamiento no farmacológico:

- ❑ MPD ○ CVE ○ DAI ○ ablación/cirugía
- ❑ Eliminar factores precipitantes

Fármacos antiarrítmicos:

- ❑ Ef. adv no CV y CV(proarrítmicos)

# Clasificación

Vaughan Willims (1992) Clase Mecanismo de Acción (básico)

Clase I	Bloqueo de Canales de Na <sup>+</sup>
Clase II	Antagonistas de receptores $\beta$ adrenérgicos
Clase III	Prolongación de la duración del potencial de acción
Clase IV	Antagonistas canales de Ca <sup>2+</sup> tipo L

Otros: adenosina, digoxina



## MECANISMO DE ACCIÓN

## CLASE

## CARACTERÍSTICAS

## INDICACIÓN

## PRINCIPIO ACTIVO





Prolongan la repolarización y duración del potencial de acción

**Taquicardia supraventricular paroxística recurrente**  
**Fibrilación auricular**

Amiodarona  
Azimilida  
Bretilio  
Dronadarona



Deprimen la función de células Ca-dependientes (nodo sinusal y auriculoventricular)

**Supresión de TPSV**  
**Fibrilación, Flúter y taquicardia auricular**

Verapamilo  
Diltiazem  
Bepridil  
Mibefradil

# Clase I

Bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup>

- ❑ Ia: Quinidina / Procainamida
- ❑ Ib: Fenitoína / Lidocaína
- ❑ Ic: Propafenona / Flecainida

----> Disminuyen amplitud y rapidez del PA

----> Deprimen excitabilidad, **disminuyen la velocidad de conducción**

----> Bloqueo de otros canales: K<sup>+</sup> y/o Ca<sup>2+</sup>

----> **PROLONGAN PR, QT y QRS** Propafenona y flecainida aumentan mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica y/o estructural

# Clase II

$\beta$  bloqueantes: Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Propranolol

- ❑ Estimulación  $\beta$ : ---Aumenta entrada de  $\text{Ca}^{2+}$

  - Corriente de Marcapasos

  - Corrientes de salida de  $\text{K}^+$

- ❑ Bloqueantes  $\beta$ : deprimen o suprimen los marcapasos normales y anormales.
- ❑ Mayor reducción de frecuencia a mayor tono simpático.
- ❑ Tto de arritmias SV y ventriculares.

# Betabloqueantes

Reducen la mortalidad total y las muertes súbitas después del IAM.

- PROPRANOLOL: Antagonista  $\beta$  no selectivo: fármaco prototípico.

- ATENOLOL: Antagonista  $\beta_1$  selectivo: **CARDIOSELECTIVO.**

- ❑ Frenan automatismo normal (reducen If), alargan PR, no prolongan conducción en el músc vent (QRS normal), prolongación QT insignificante.

## CONTRAINDICACIONES

- ❑ Bloqueo AV 2º-3º grado.
- ❑ Hipotensión PAS < 90 mmHg.
- ❑ Insuf cardíaca descompensada.
- ❑ Bradicardia FC < 60 cpm.
- ❑ Asma o hiperreactividad bronquial.
- ❑ Retirada progresiva para evitar efecto rebote: angina, arritmias, infarto. En test de esfuerzo para valorar isquemia se deben retirar 4 días antes (primeros dos días 50% de la dosis y segundos dos días suspender)

# Clase III: Amiodarona, Sotalol

## Amiodarona:

- ❑ Compuesto yodado – símil Hormona Tiroidea
- ❑ Prolonga duración del potencial de acción
- ❑ Bloquea salida de  $K^+$
- ❑ Bloquea canales de  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$
- ❑ Puede tener efectos  $\alpha$  y  $\beta$  bloqueantes
- ❑ Disminuye automatismo
- ❑ Disminuye velocidad de conducción cardiaca
- ❑ Aumenta refractariedad de tejidos cardíacos

## ● FARMACOCINÉTICA:

- ❑ Absorción lenta e irregular: BD 30%
- ❑ Alta liposolubilidad y concentración en tejidos (miocardio, músculo esquelético, grasa, pulmón)
- ❑ Tarda 1 – 3 semanas en alcanzar CEE ◦ Dosis de saturación
- ❑ Metabolismo hepático CYP 450 (CYP3A4)
- ❑ Excreción Biliar

## Clase III: Amiodarona.

EFFECTOS ADVERSOS: Dosis (más frecuentes a más de 400 mg/día) y tiempo dependientes

- Digestivas: estreñimiento, anorexia, náuseas
- Cefaleas, temblor, neuropatía periférica
- Fotosensibilidad, visión borrosa
- Hipo o Hipertiroidismo
- Fibrosis Pulmonar: dosis mayores a 400 mg/día
- Disfunción Hepática
- I/V: hipotensión, bradicardia, bloqueo AV ■ Puede prolongar QT sobretodo asociado a fármacos grupo Ia, ATC, fenotiacinas

# Clase III: Amiodarona.

Usos:

- ❑ Arritmias SV (FA) y Ventriculares
- ❑ Mantenimiento RS luego de CV de FA
- ❑ Aumenta Concentraciones plasmáticas de Warfarina y Digoxina

Sólo los betabloqueantes y en menor medida la amiodarona reducen la mortalidad en el tratamiento a largo plazo.



## Clase IV: VERAPAMIL Y DILTIAZEM

- ❑ Disminuyen pendiente de fase 4 de marcapasos
- ❑ Disminuyen automatismo anormal
- ❑ Disminuyen velocidad de conducción AV
- ❑ Disminuyen inotropismo en pacientes con IC

### Usos:

- ❑ Control FC en pacientes con Flutter Auricular o FA

### Efectos Adversos:

- ❑ Bradicardia
- ❑ Hipotensión
- ❑ Deterioro Función Ventricular Izquierda

# Adenosina

**Agonista** de receptores A1 cardíacos acoplados a proteína G

- Activa corrientes de salida de K<sup>+</sup> (estimulada por Ach y Adenosina)
- **Inhibe entrada de Ca<sup>2+</sup>** estimulada por AMPc por el tono simpático
- Disminuye automatismo del nodo SA y AV
- Acorta duración del PA – disminuye QT

Farmacocinética:

- ❑ Metabolismo rápido por desaminasa de adenosina celular (6 - 12 seg): iv rápido
- Efectos Adversos:
- ❑ **Asístole (5 seg) ---- discomfort toracico**
  - ❑ **Opresión precordial**
  - ❑ Disnea / Broncoespasmo / Hipotensión

Contraindicaciones:

- ❑ Insuficiencia Respiratoria / broncoespasmo

Usos: Finalización de TSV paroxística

# Digoxina

- ❑ Control de la FC en FA en ptes con IC.
- ❑ Potencia el tono vagal central y periférico: relentización descarga nodo SA, acortamiento período refractario auricular y prolongación en nodo AV.
- ❑ Ajuste de dosis ante falla renal, ancianos y bajo peso.
- ❑ **Estrecho rango terapéutico. Digoxinemia.**
- ❑ Efectos adversos cardíacos **por aumento tono vagal**) y extracardíacos. Cuidado HipoK+
- ❑ Inotrópico positivo Náuseas, visión borrosa, visión amarilla

**Cubeta digitalica (intox. Digitalica)**



# Generalidades finales

- ❑ Grupo heterogéneo.
- ❑ Bloqueo de canales iónicos diversos.
- ❑ Acción relacionada con las concentraciones séricas de los iones.
- ❑ **TODOS: EFECTO PROARRÍTMICO**
- ❑ Por bloqueo de canales de  $\text{Na}^+$ , prolongación del PA: Máximo en grupo Ia.
- ❑ Mayor riesgo si se combinan dos o más antiarrítmicos.

**TABLA 30-1 ■ Arritmias cardíacas inducidas por fármacos**

ARRITMIA	FÁRMACOS	MECANISMO PROBABLE	TRATAMIENTO*	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Bradicardia sinusal, bloqueo AV	Digoxina	↑ tono vagal	Anticuerpos antidigoxina, estimulación temporal	La taquicardia auricular también puede estar presente
Bradicardia sinusal, bloqueo AV	Verapamilo, diltiazem	Bloqueo del canal de Ca <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup> , estimulación temporal	
Bradicardia sinusal	Bloqueadores β	Simpaticolítico	Isoproterenol	
Bloqueo AV	Clonidine Metildopa		Estimulación temporal	
Taquicardia sinusal Cualquier otra taquicardia	Retirada del bloqueador β	Regulación ascendente de los receptores β con terapia crónica; retirada del bloqueador β → ↑ efectos β	Bloqueo β	Hipertensión, también es posible la angina
↑ frecuencia ventricular en aleteo auricular	Quinidina Flecainida Propafenona	La conducción disminuye en la aurícula, con conducción AV mejorada (quinidina) o inalterada	Bloqueadores nodulares AV	Los complejos QRS a menudo se amplían con tasas rápidas
↑ frecuencia ventricular en fibrilación auricular en pacientes con síndrome de WPW	Digoxina Verapamilo	↓ refractariedad de la ruta accesoria	Procainamida IV Cardioversión DC	La frecuencia ventricular puede superar 300 latidos/min

# Antianginosos

...

- ❑ Enfermedades CV principal causa de muerte a nivel mundial
- ❑ Cardiopatía isquémica forma de presentación más frecuente
- ❑ Cardiopatía isquémica es la primera causa de muerte en Uruguay



- ❑ Desequilibrio reversible entre la demanda y el aporte miocárdico de oxígeno
- ❑ Aumento de la demanda o disminución del aporte
- ❑ Demanda miocárdica: FC, contractilidad ventricular y presión sistólica
- ❑ Aporte de oxígeno: contenido arterial de O<sub>2</sub>, flujo sanguíneo coronario (calibre coronario, tiempo de perfusión endocárdica)

La causa más frecuente de disminución del flujo coronario es la patología aterosclerótica

CLÍNICA: angor o angina de pecho



# FÁRMACOS:

- ❑ NITRITOS
- ❑ BETABLOQUEANTES
- ❑ CALCIO ANTAGONISTAS

Mejoran el equilibrio entre aporte y demanda de oxígeno por el miocardio y mejoran la irrigación al dilatar los vasos coronarios, disminuir la demanda al aminorar el trabajo en el corazón, o con ambas acciones.

# Nitratos

- ❑ **Mecanismo de acción:** generan óxido nítrico (NO), que no permite acoplamiento actina-miosina y reduce calcio intracelular, generando relajación muscular
- ❑ **Efectos farmacológicos**
  - ❑ Venodilatación – vasodilatación arterial – vasodilatación arteriolar: redistribución del flujo sanguíneo cardíaco a las zonas más vulnerables del corazón
  - ❑ Hipotensión
  - ❑ Respuesta simpática compensadora

## □ FARMACOCINÉTICA

- Nitroglicerina (NTG): buena absorción sl, vo y transdérmica. Por vía sl efectos en 3-4 minutos, corta semivida 1-3 min
- Dinitrato de isosorbide: por vía sl efectos en 6 mins y semivida de 45 min
- 5-mononitrato de isosorbide: vo biodisponibilidad casi completa, semivida 4-5 horas

## EFECTOS ADVERSOS

- ❑ Cefalea, hipotensión ortostática, erupciones cutáneas

## TOLERANCIA

- ❑ Se desarrolla en 24-48 hs y desaparece tras 8-12 hs libres de tratamiento

## CONTRAINDICACIÓN

- ❑ PA < 90/60

# Betabloqueantes

- ❑ Únicos que han demostrado disminuir mortalidad en IAM
- ❑ Generaciones
  - ❑ Primera o no selectivos: propranolol
  - ❑ Segunda o cardioselectivos: atenolol, metoprolol
  - ❑ Tercera o vasodilatadores: labetalol, carvedilol, nebivolol

## ❑ Efectos adversos

❑ Broncoconstricción

❑ Bradicardia

❑ Hipoglicemia

❑ **Contraindicaciones:** IC descompensada, bloqueo AV de segundo y tercer grado, asma, hipotensión, bradicardia

# Antagonistas canales de calcio

## Estructura química:

- ❑ Dihidropiridínicos (DHP): amlodipina, nifedipina y
- ❑ No DHP: verapamilo y diltiazem

❑ **Mecanismo de acción:** antagonistas competitivo de los canales de calcio tipo L sensibles a voltaje en músculo liso, músculo estriado cardiaco, nodo SA y nodo AV, disminuyendo calcio intracelular

## ❑ Efectos farmacológicos

❑ Vasculares: vasodilatación al disminuir las concentraciones de calcio intracelular en el musculo liso vascular

❑ Cardíacos: efectos cronotrópico, dromotrópico e inotrópico negativos, fundamentalmente los no dihidropiridínicos.

## ❑ Efectos adversos

- ❑ Cefalea, rubor facial, mareos, taquicardia refleja
- ❑ Inhibición de EEI: ocasiona o agrava reflujo gastroesofágico.
- ❑ Bradicardia, asistolia transitoria, exacerbación IC



**GRACIAS !!!**