

# **Fisiopatología de la arritmias** **Efectos de los anti arrítmicos**

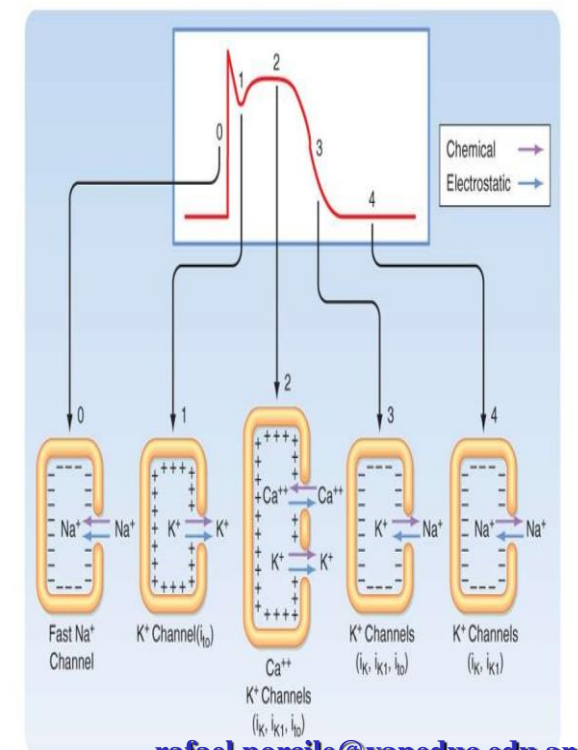
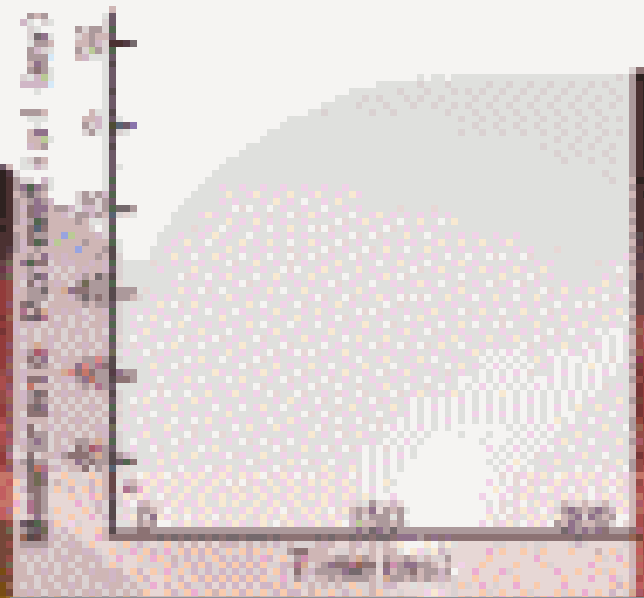
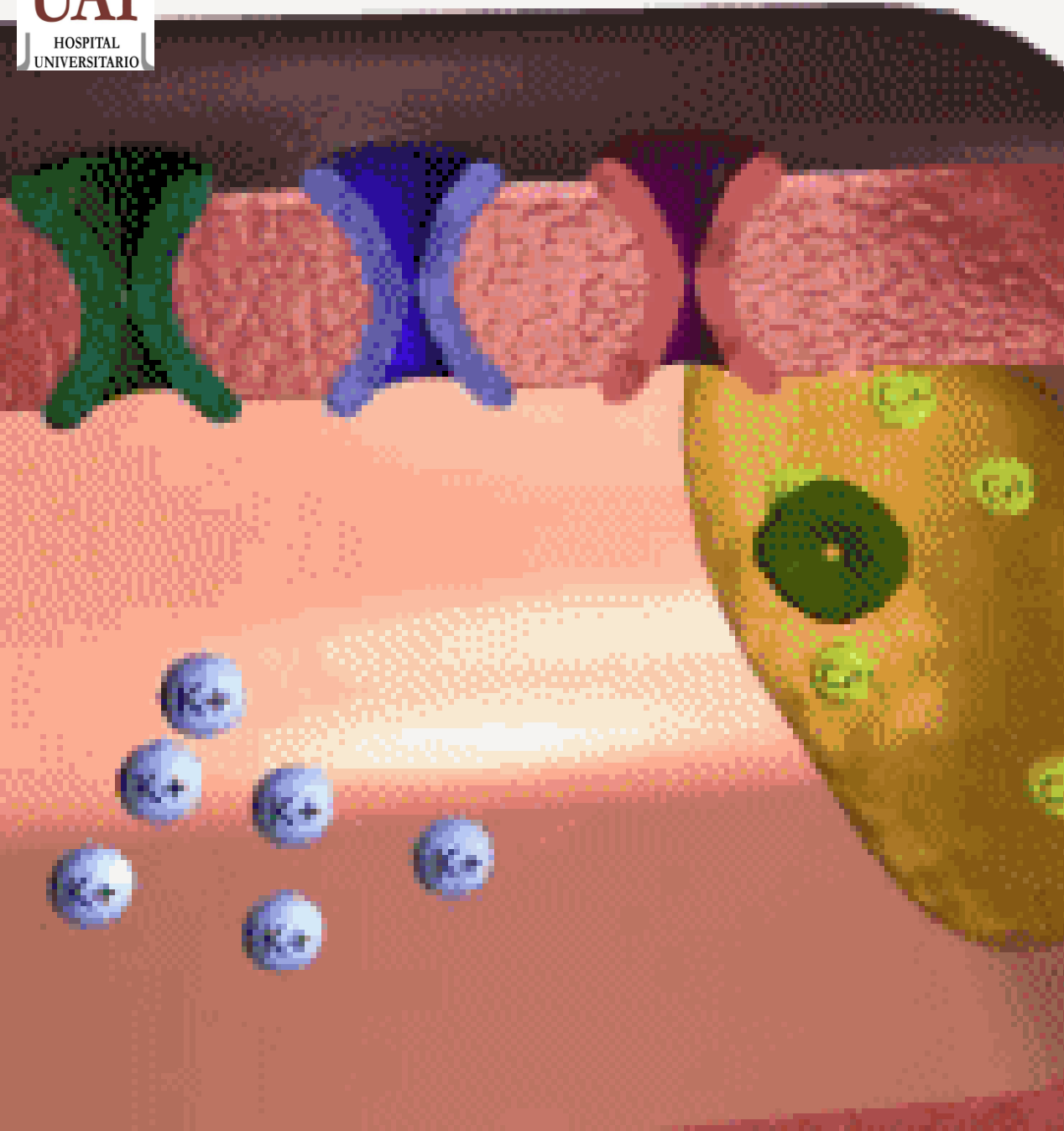
## **PRIMERA PARTE**

**Rafael Porcile**

[rafael.porcile@vaneduc.edu.ar](mailto:rafael.porcile@vaneduc.edu.ar)

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA**  
**CATEDRA DE FISIOLÓGÍA**

**Universidad Abierta Interamericana**



# Mecanismos arritmogénicos

**.GENESIS DE LA  
DESPOLARIZACIÓN  
ALTERACIÓN  
CRONOTROPICA**

# Mecanismos arritmogénicos

- **Depresión de la actividad del nodo SA** (bradicardia sinusal) o **bloqueo de los impulsos** que parten de él (bloqueo AV)
- **Aumento de la frecuencia de disparo de un marcapasos subsidiario** que excede a la del nodo SA por:
  - **Reducción de la frecuencia de descarga del nodo SA**
  - **Aumento de la pendiente de la fase 4 por factores patológicos** (isquemia, hipopotasemia) o **fármacos** (catecolaminas, digitálico)

# MECANISMO DE LAS ARRITMIAS

## **ANOMALIAS EN LA FORMACION DEL IMPULSO**

### **AUTOMATISMO**

- Alteración del automatismo normal
- Automatismo anormal

### **ACTIVIDAD DESENCADENADA (TRIGGERED)**

- Postpotenciales precoces
- Postpotenciales tardíos

## **ANOMALIAS EN LA CONDUCCION DEL IMPULSO**

### **BLOQUEO DE CONDUCCION CON ESCAPE SUBSIDIARIO**

- Conducción oculta
- Aberrancia (en fase 3 y fase 4)

### **BLOQUEO UNIDIRECCIONAL Y REENTRADA**

- Reentrada ordenada
- Reentrada aleatoria

## **ANOMALIAS COMBINADAS**

### **PARASISTOLIA**

# Arrhythmogenesis

Fundamental biology

Classic arrhythmia mechanisms

Clinical events

Developmental abnormalities

Mutant membrane proteins

Metabolic stress

Myocardial injury

Autonomic state

Inflammation

Stretch

Drugs

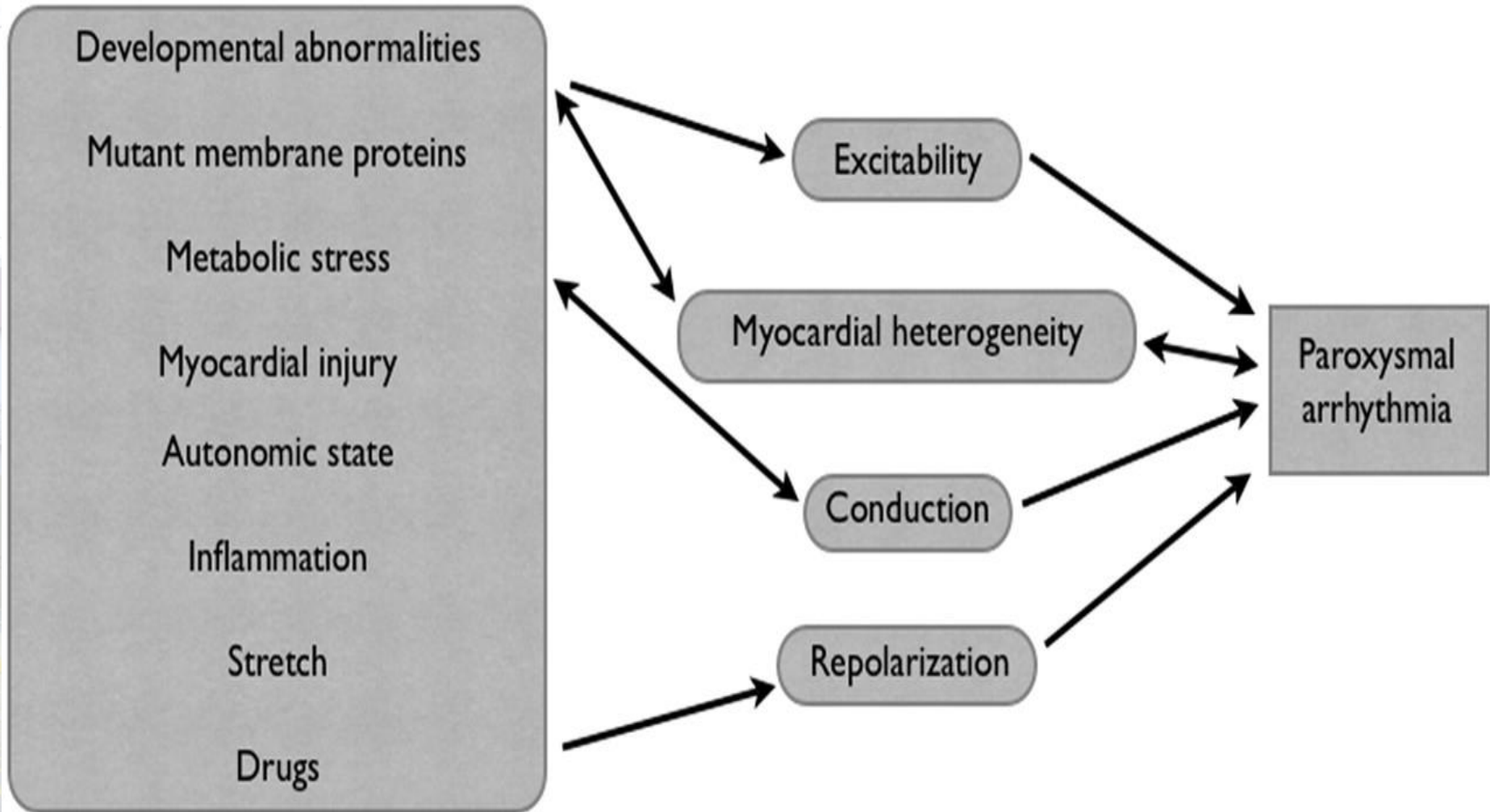
Excitability

Myocardial heterogeneity

Conduction

Repolarization

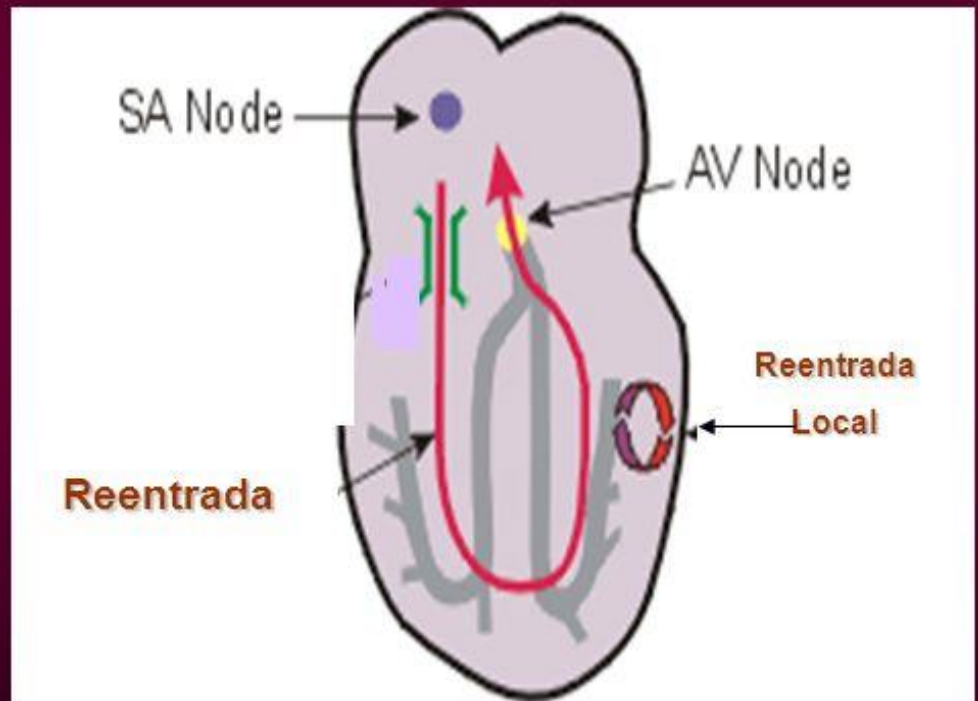
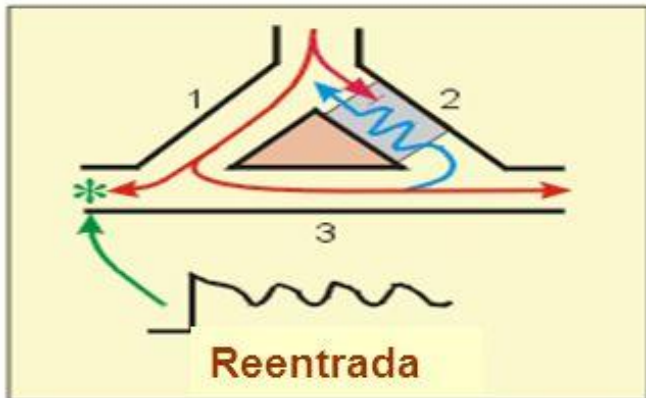
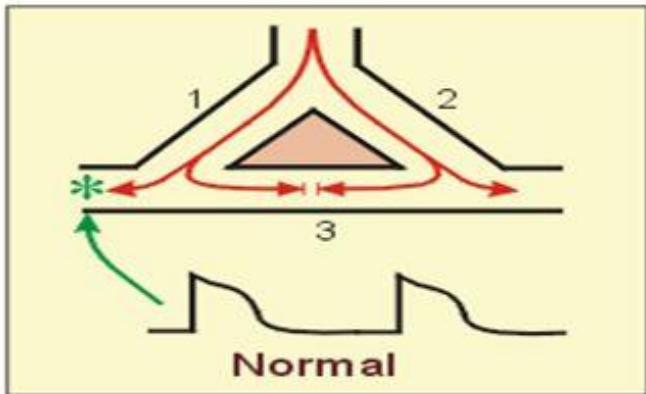
Paroxysmal  
arrhythmia



# Mecanismos arritmogénicos

# REENTRADA

# Mecanismos de REEntrada

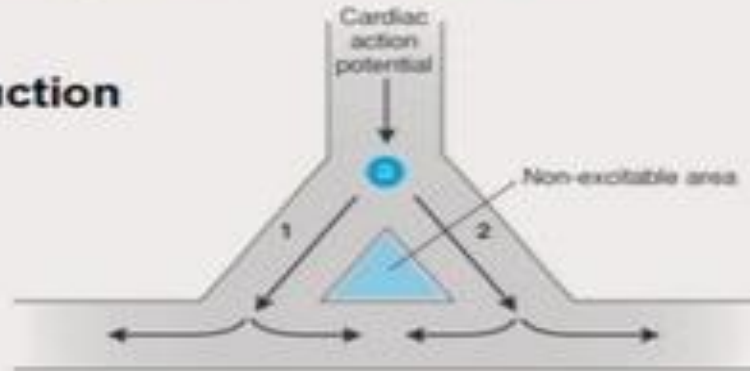




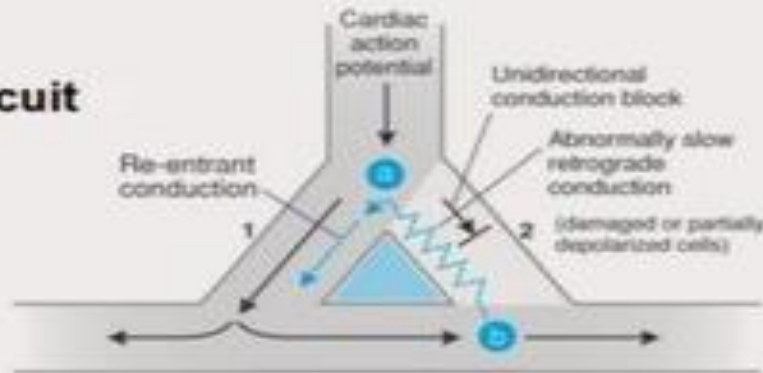
# Re-entrant Circuits

## Abnormalities in Impulse Conduction

### Normal Conduction



### Re-entrant Circuit

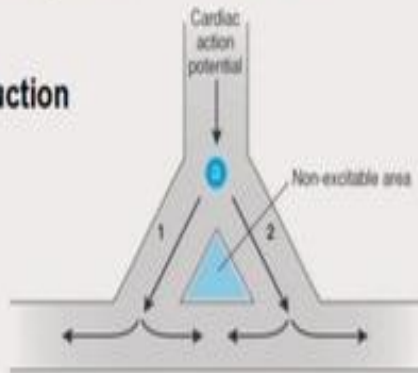


# FIBROSIS

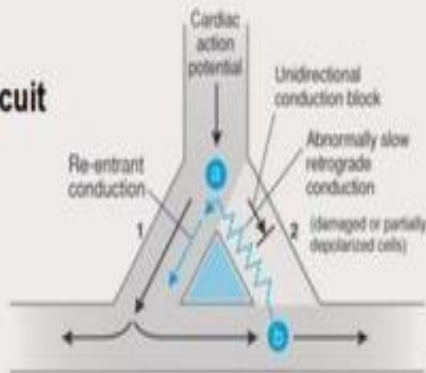
# Re-entrant Circuits

## Abnormalities in Impulse Conduction

Normal Conduction



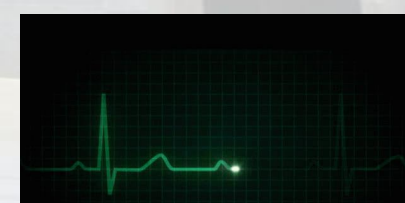
Re-entrant Circuit



quinidina (Ia)  
propranolol (II)  
amiodarona (III)

Incrementan el periodo refractario  
y enlentecen la velocidad de conducción convirtiendo el área de bloqueo unidireccional en bidireccional

# FIBROSIS



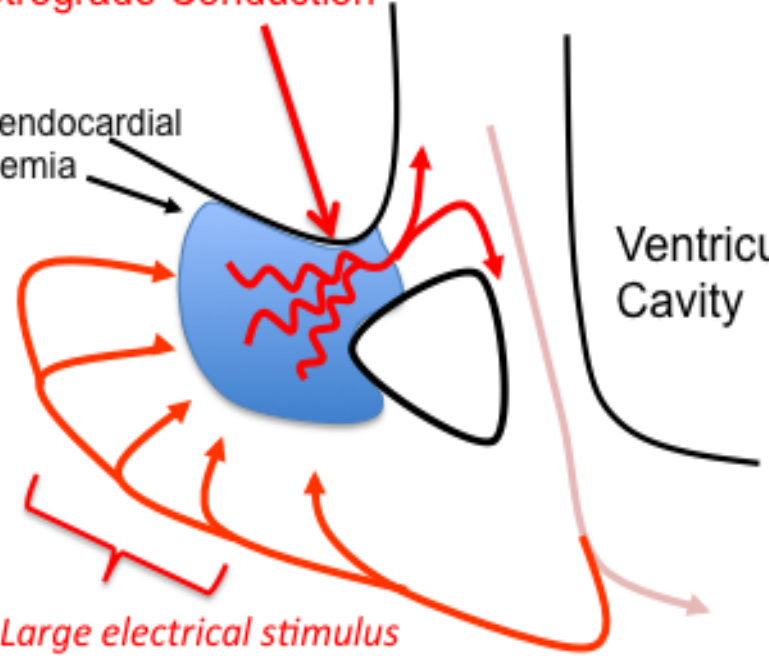
C

Summation & Slow Retrograde Conduction

Subendocardial Ischemia

Ventricular Cavity

Large electrical stimulus



D

Occasional PVCs:

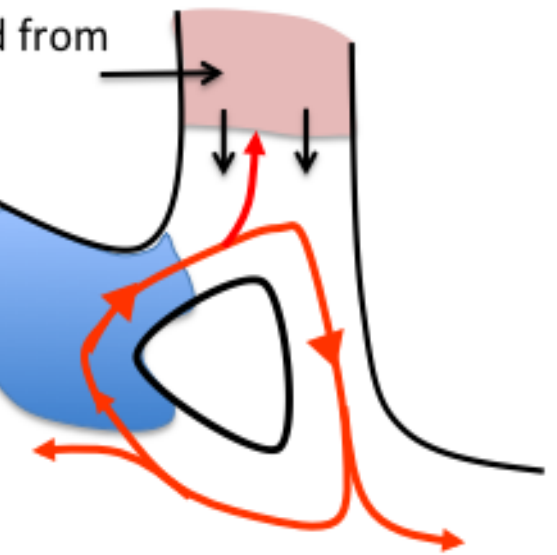


Sustained V Tach:



Next beat conducted from SA node

**Established Reentrant Circuit**



3 Requirements:

- Multiple parallel pathways
- Unidirectional block
- $CT > ERP$



**A**  
Cardiopatía isquémica

- Clínicos: estrés, factores de riesgo, arritmias ambientales
- Circadianos
- Sistema nervioso autónomo

Aguda  
Placa vulnerable  
+  
Estado procoagulante

Crónica  
Cicatriz tras infarto

Síndrome coronario agudo +  
Inestabilidad eléctrica,  
bloqueo AV o rotura cardíaca

Taquicardia ventricular sostenida

Fibrilación ventricular, o bradiarritmia

Fibrilación ventricular

**B**  
Insuficiencia cardíaca

- Sistema nervioso autónomo
- Alteración iónica o metabólica
- Fármacos
- Arritmias supraventriculares
- Embolia pulmonar

Dilatación/  
fibrosis

Inestabilidad eléctrica  
Shock cardiogénico

Fibrilación ventricular  
Disociación EM (parada cardíaca)

**C**  
Canalopatías

- Estrés físico/psíquico (QT largo)
- Reposo/sueño (síndrome de Brugada)

Dispersión heterogénea de la repolarización

Inestabilidad eléctrica

Fibrilación ventricular

**D**  
Miocardiopatía hipertrófica

- Actividad física
- Arritmias supraventriculares

Hipertrofia/  
desestructuración

Inestabilidad eléctrica

Fibrilación ventricular

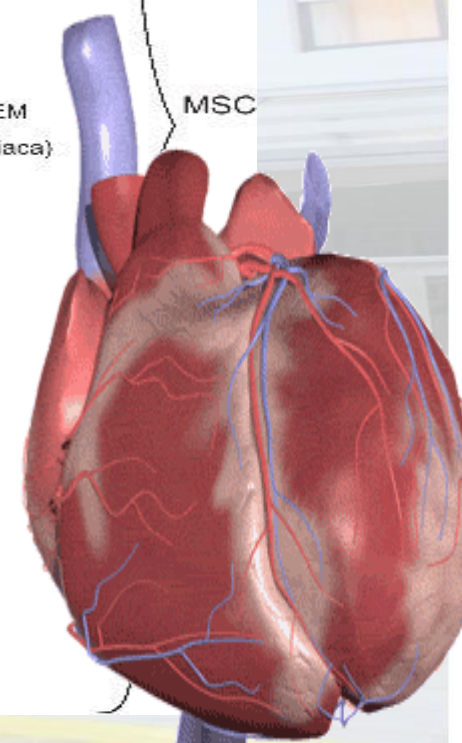
**E**  
Wolff Parkinson-White

- Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida

Vía anómala de alto riesgo

Inestabilidad eléctrica

Fibrilación ventricular



MSC

Mecanismos arritmogénicos

# ALTERACION DE LOS PERIODOS REFRACTARIOS

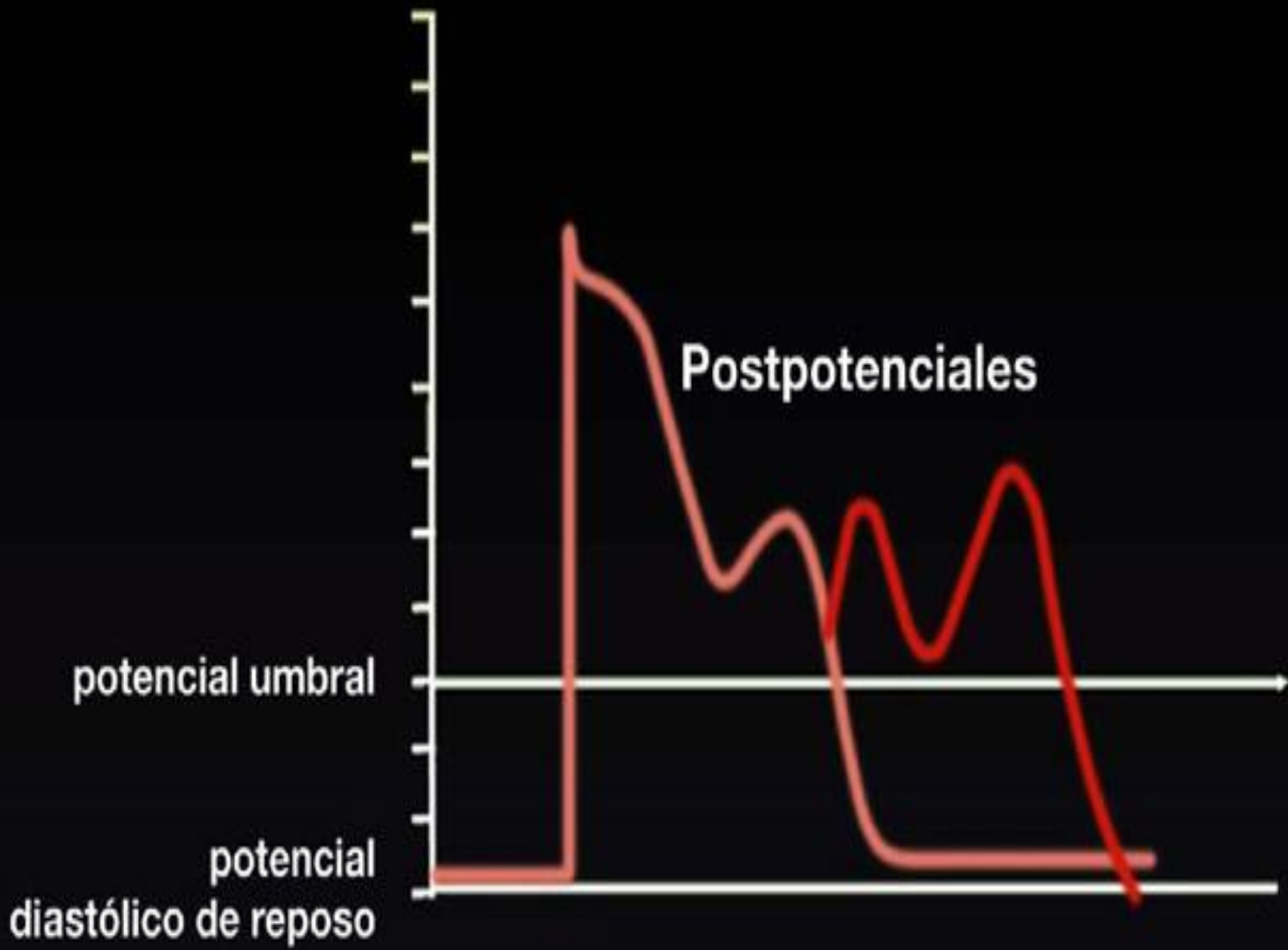
# Eterogeinización de los periodos refractarios

## Early - Afterdepolarizations

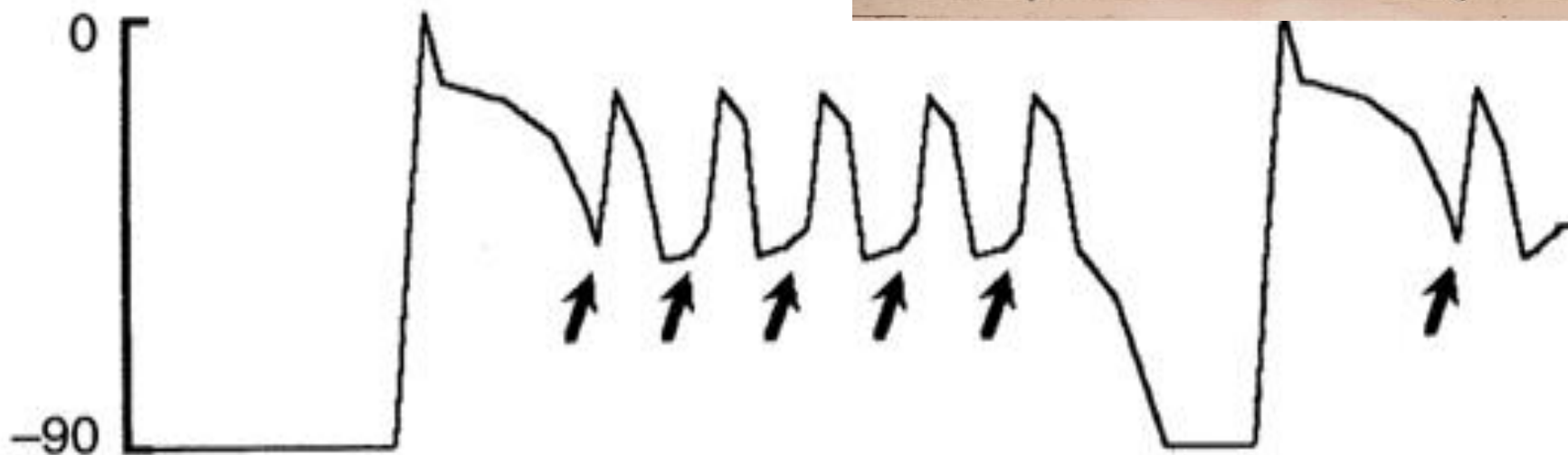
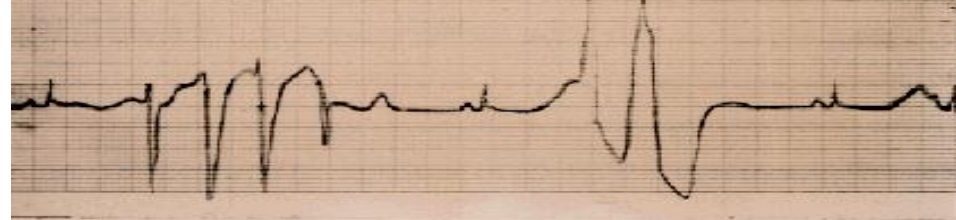
- If afterdepolarization occurs during inciting action potential (phase 2 or 3)
- Triggered by conditions that prolong action potential (eg, drugs that prolong QT interval)



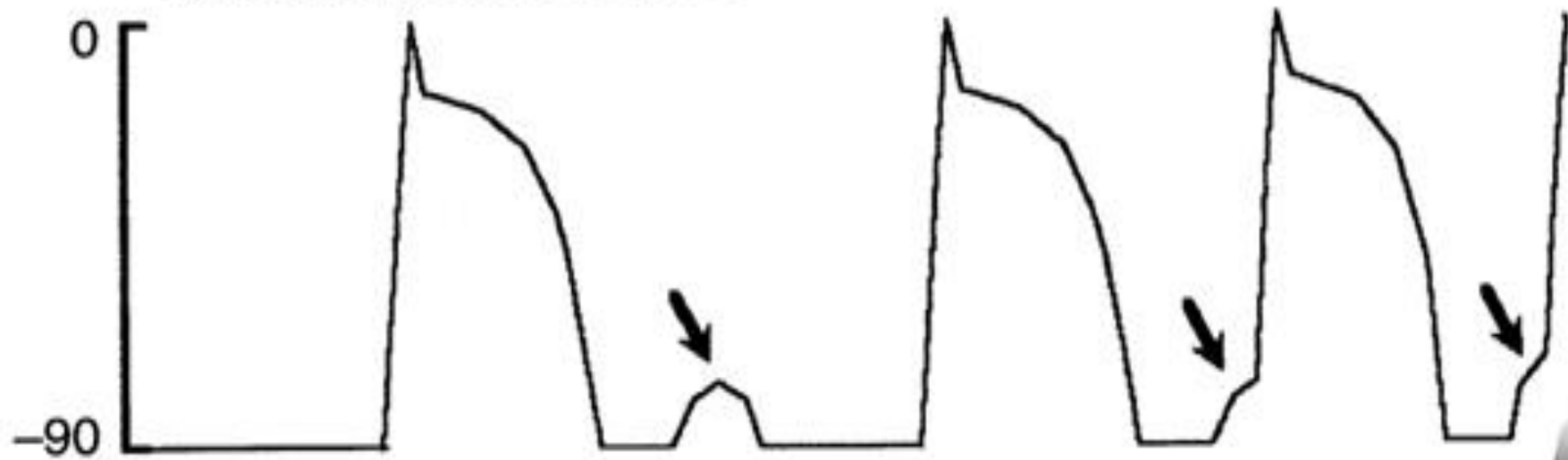
**Sobrecarga adrenérgica-  
isquemia**



A) pospotenciales precoces



B) pospotenciales tardíos

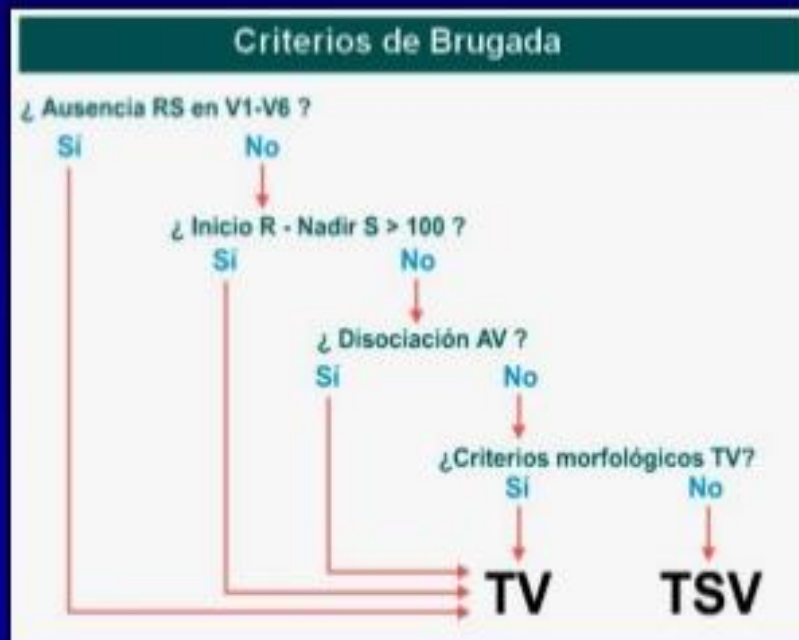
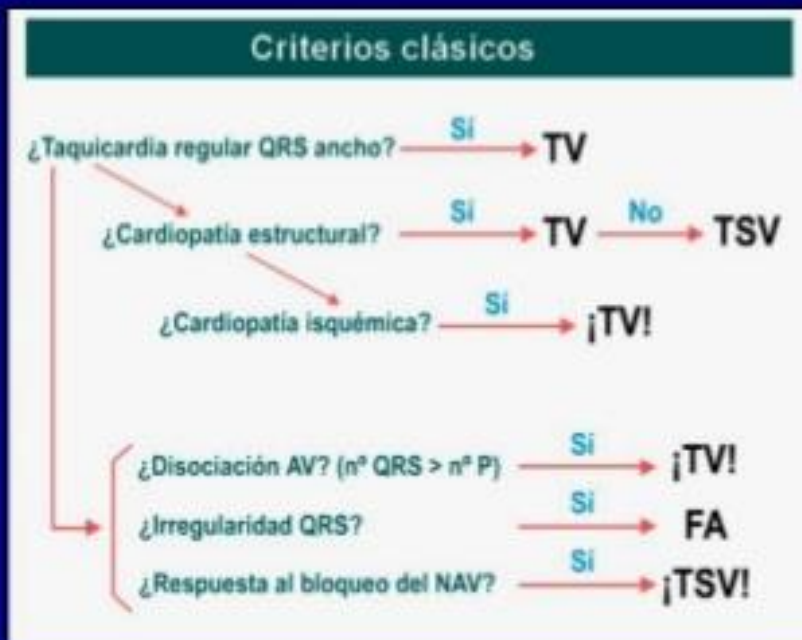


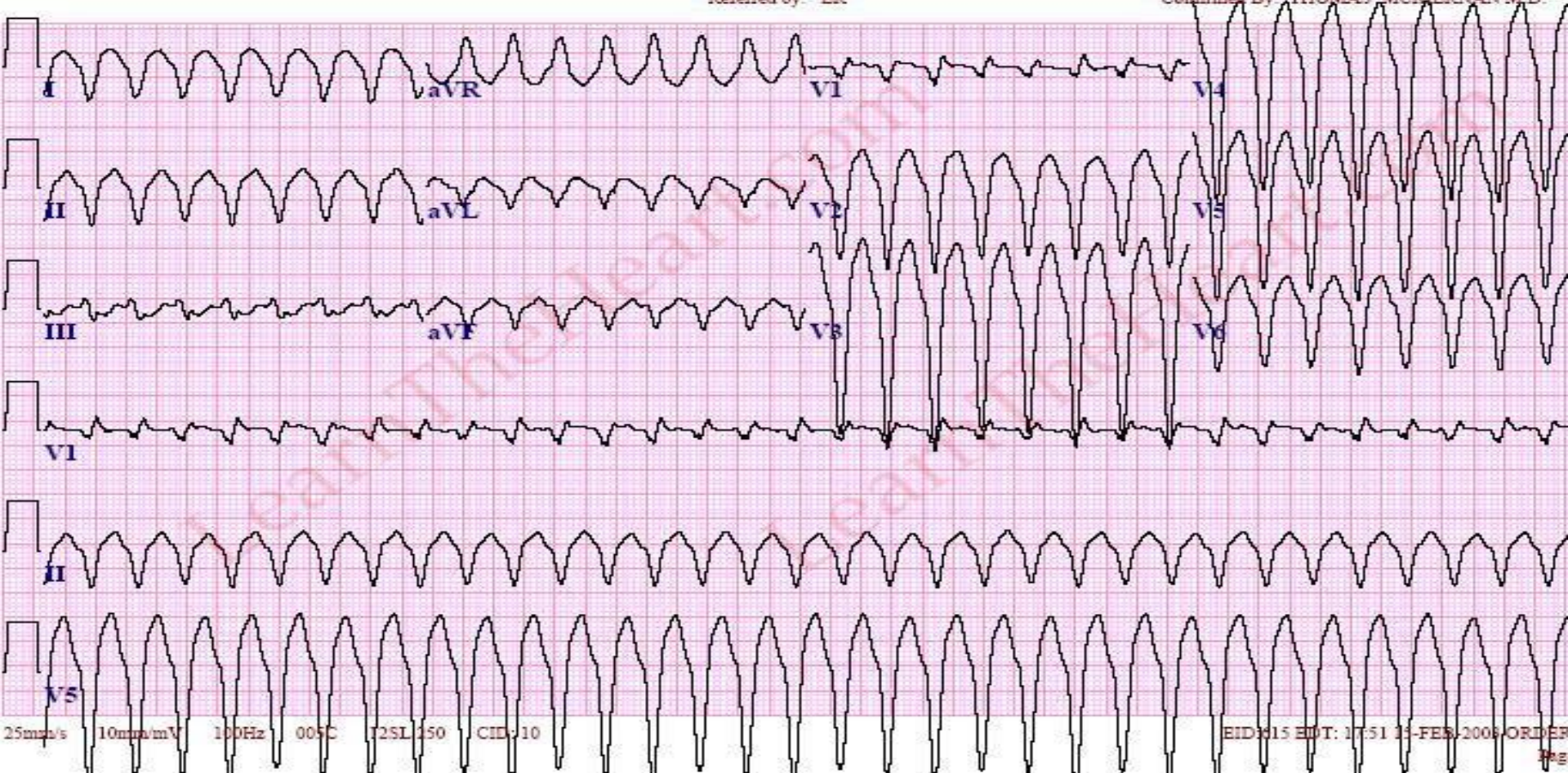


# DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS TAQUICARDIAS CON QRS ANCHO

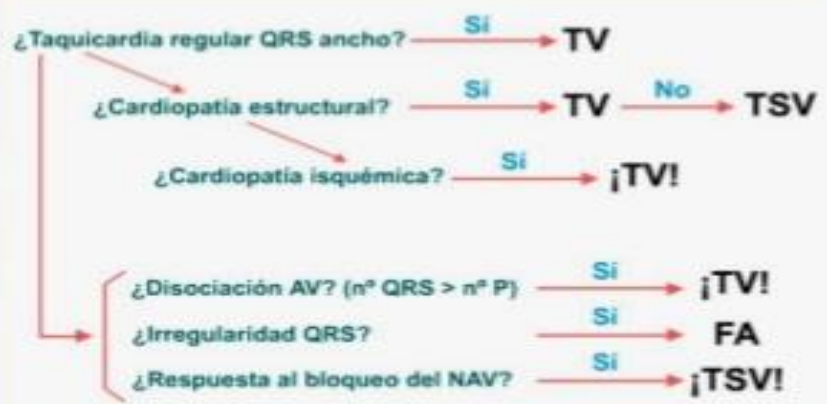
## Causas de taquicardias con QRS ancho

- Taquicardia supraventricular
  - Bloqueo de rama preexistente
  - Bloqueo de rama funcional (aberrancia)
  - Preexcitación (WPW)
- Taquicardia ventricular





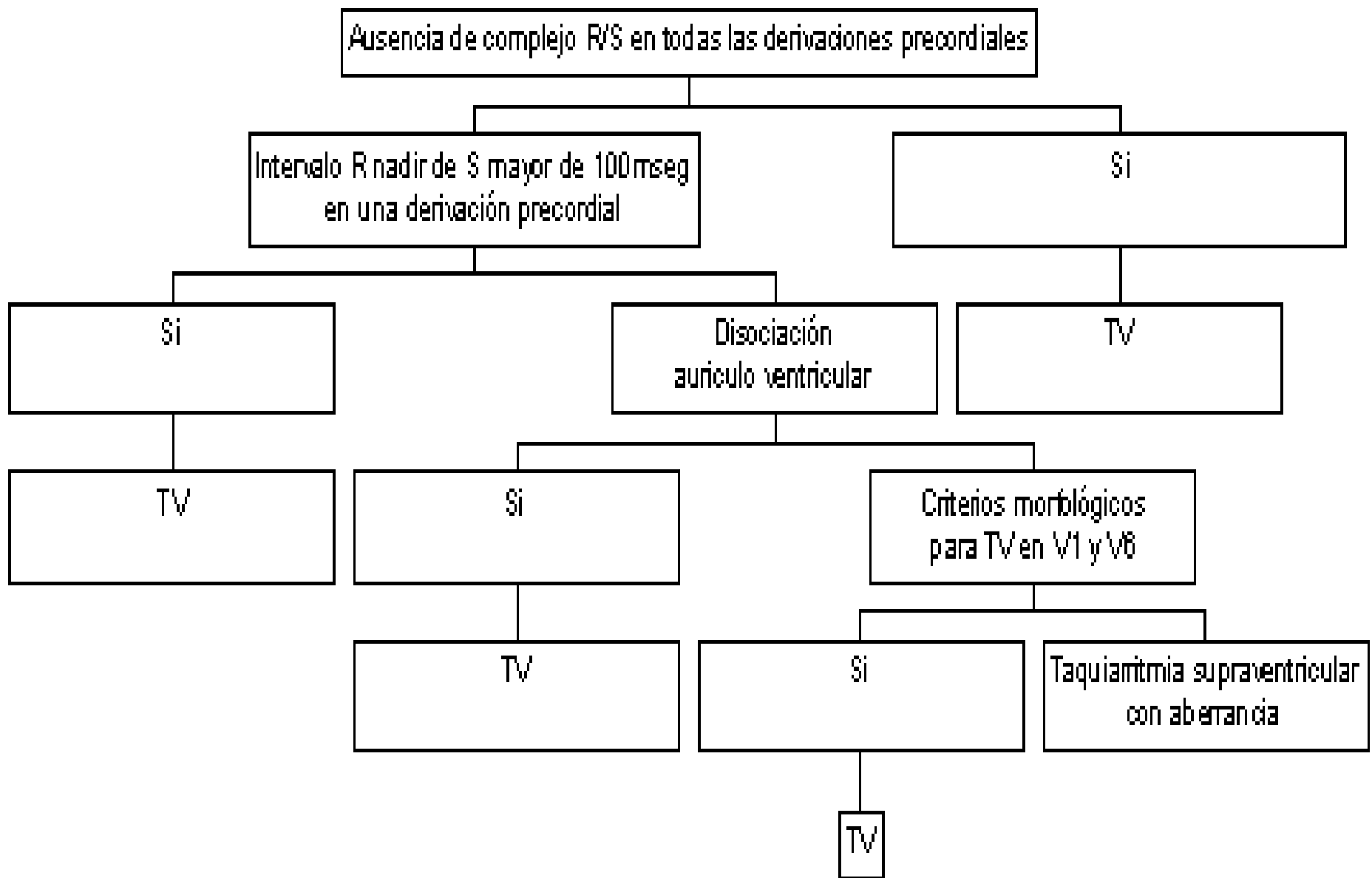
### Criterios clásicos



### Criterios de Brugada



Taquicardia con QRS ancho.  
Algoritmo diagnóstico





### Criterios clásicos



### Criterios de Brugada



## Tabla 1. Clasificación de taquicardia ventricular

### A. TAQUICARDIA VENTRICULAR MONOMORFA

#### 1. CON CARDIOPATIA ESTRUCTURAL

(origen miocárdico o reentrada de rama a rama)

Cardiopatía isquémica crónica

Miocardopatía dilatada idiopática

Displasia ventricular derecha

Misceláneas (Chagas, etc.)

#### 2. CORAZON APARENTEMENTE SANO

Morfología de bloqueo de rama derecha

Morfología de bloqueo de rama izquierda

Misceláneas

### B. TAQUICARDIA VENTRICULAR POLIMORFA

INTERVALO QT PROLONGADO (torsades)

● Congénito

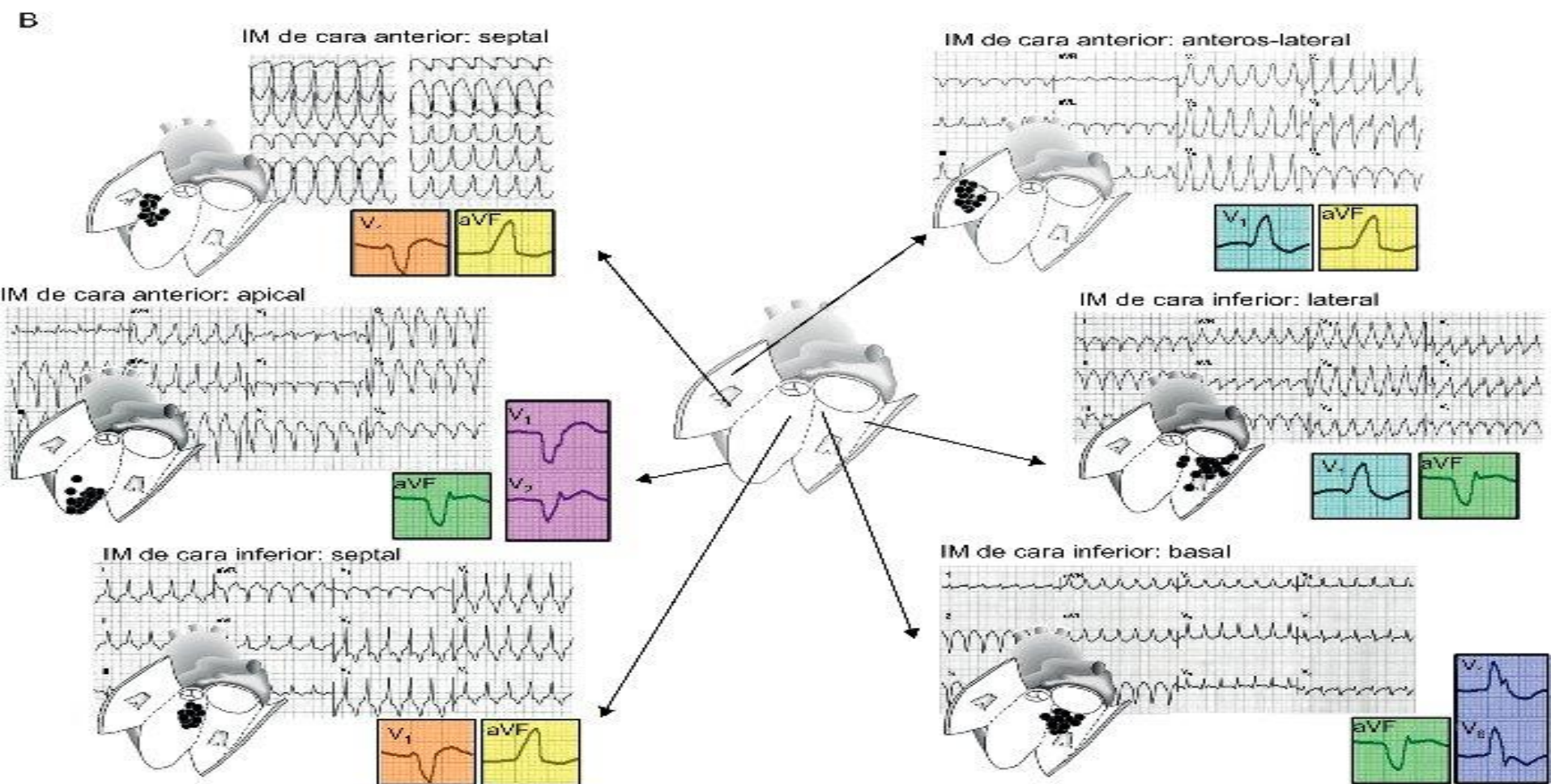
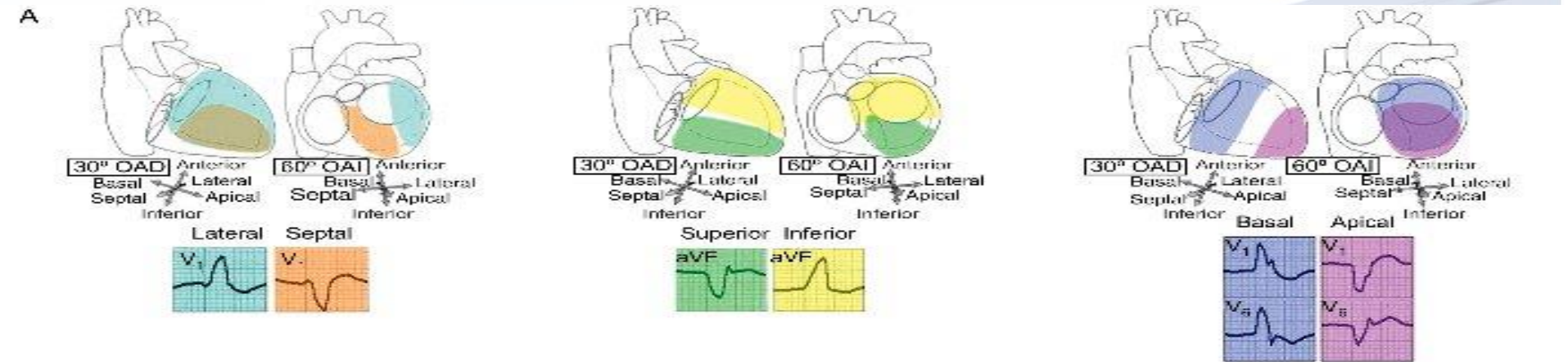
● Adquirido

INTERVALO QT NORMAL

● Cardiopatía estructural

● Isquemia aguda

Misceláneas

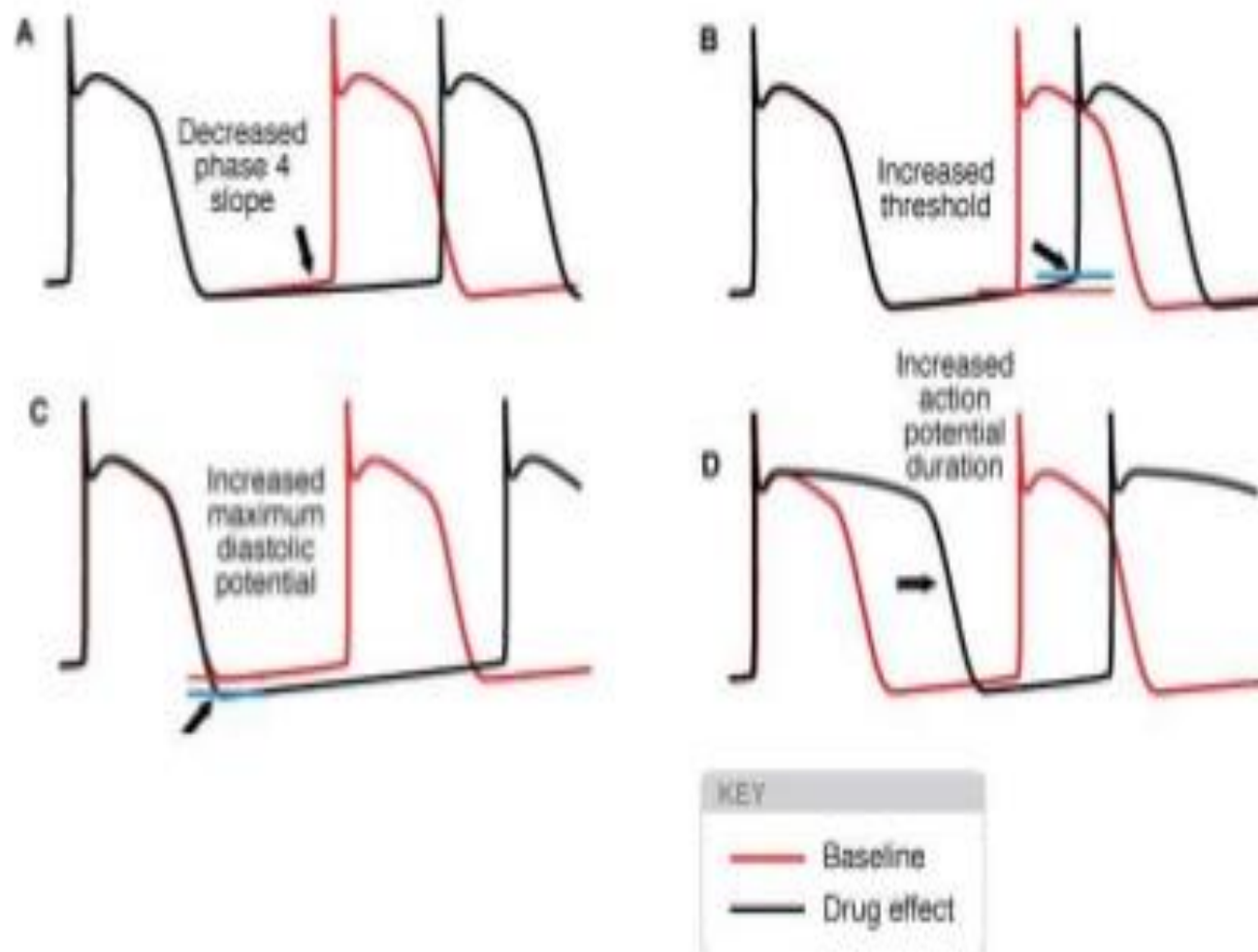


# Drogas anti arrítmicas



# Basic pharmacology of anti-arrhythmics

- Anti-arrhythmic drugs produce their actions by altering any of the following four mechanisms of spontaneous pacemaker activity





# VAUGHAN WILLIAMS CLASSIFICATION

**Class I**: block  $\text{Na}^+$  channels

Ia (quinidine, procainamide, disopyramide) (1-10s)

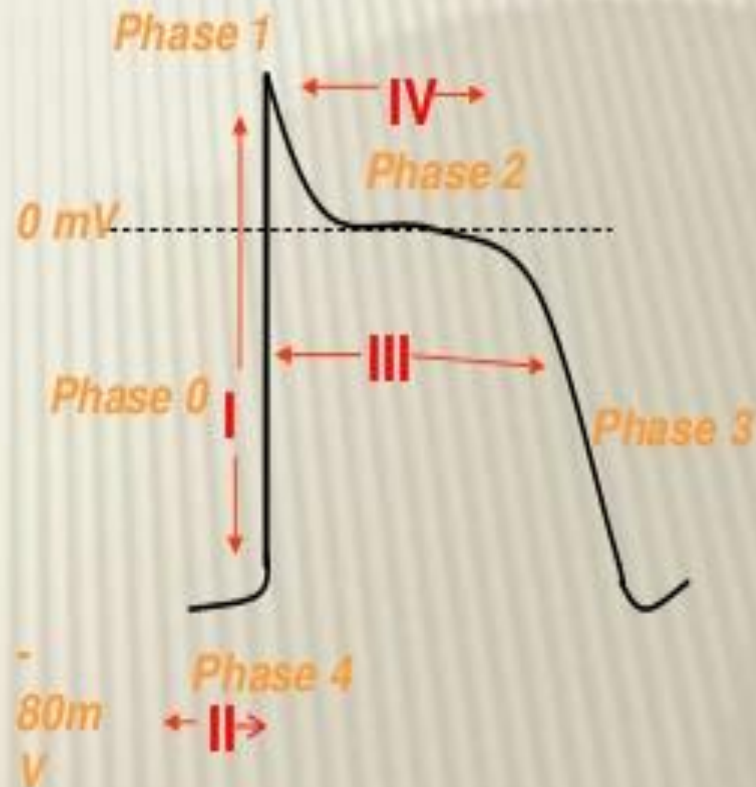
Ib (lignocaine) (<1s)

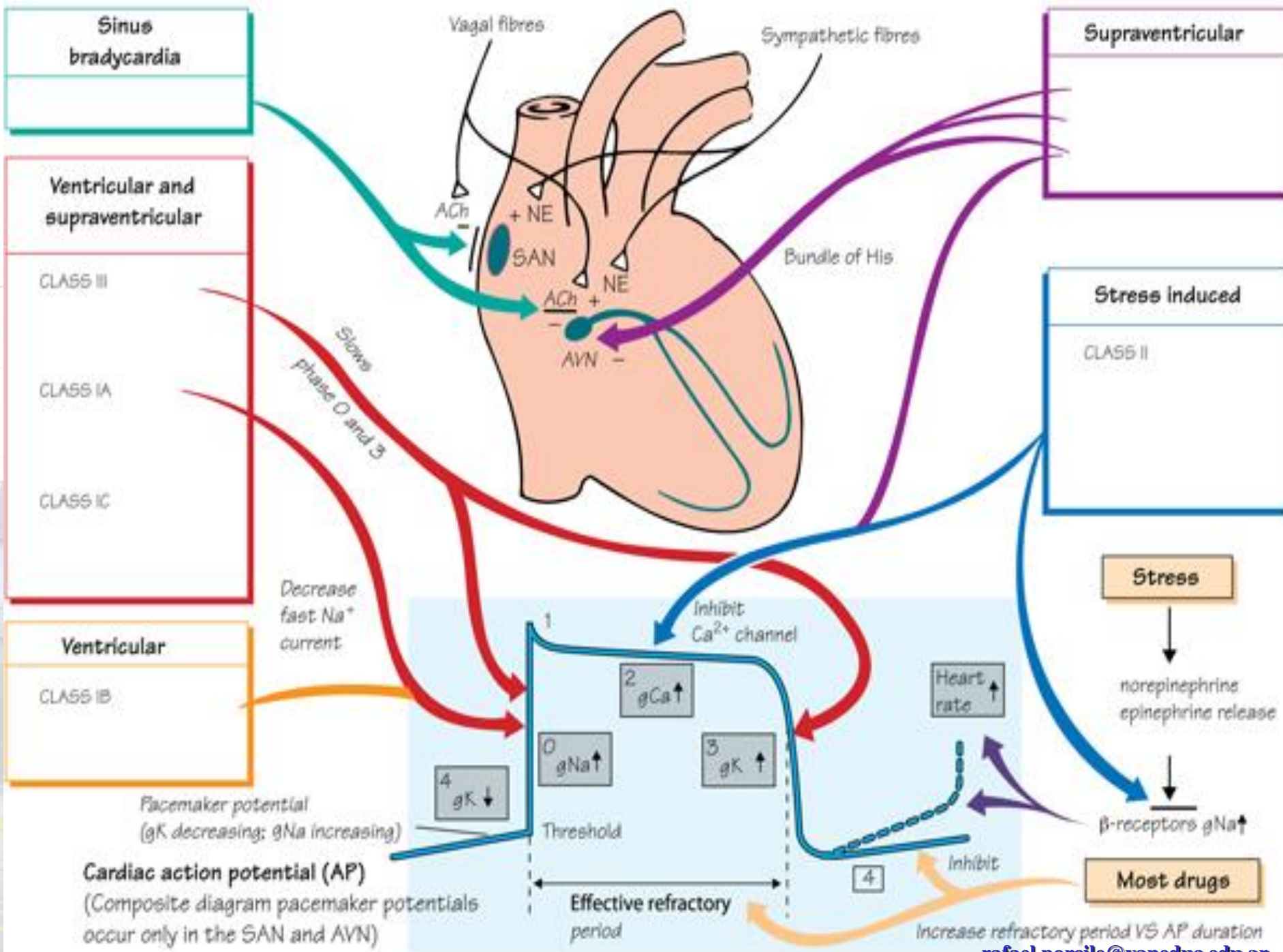
Ic (flecainide) (>10s)

**Class II**:  $\beta$ -adrenoceptor antagonists (atenolol, sotalol)

**Class III**: block  $\text{K}^+$  channels (amiodarone, dofetilide, sotalol)

**Class IV**:  $\text{Ca}^{2+}$  channel antagonists (verapamil, diltiazem)



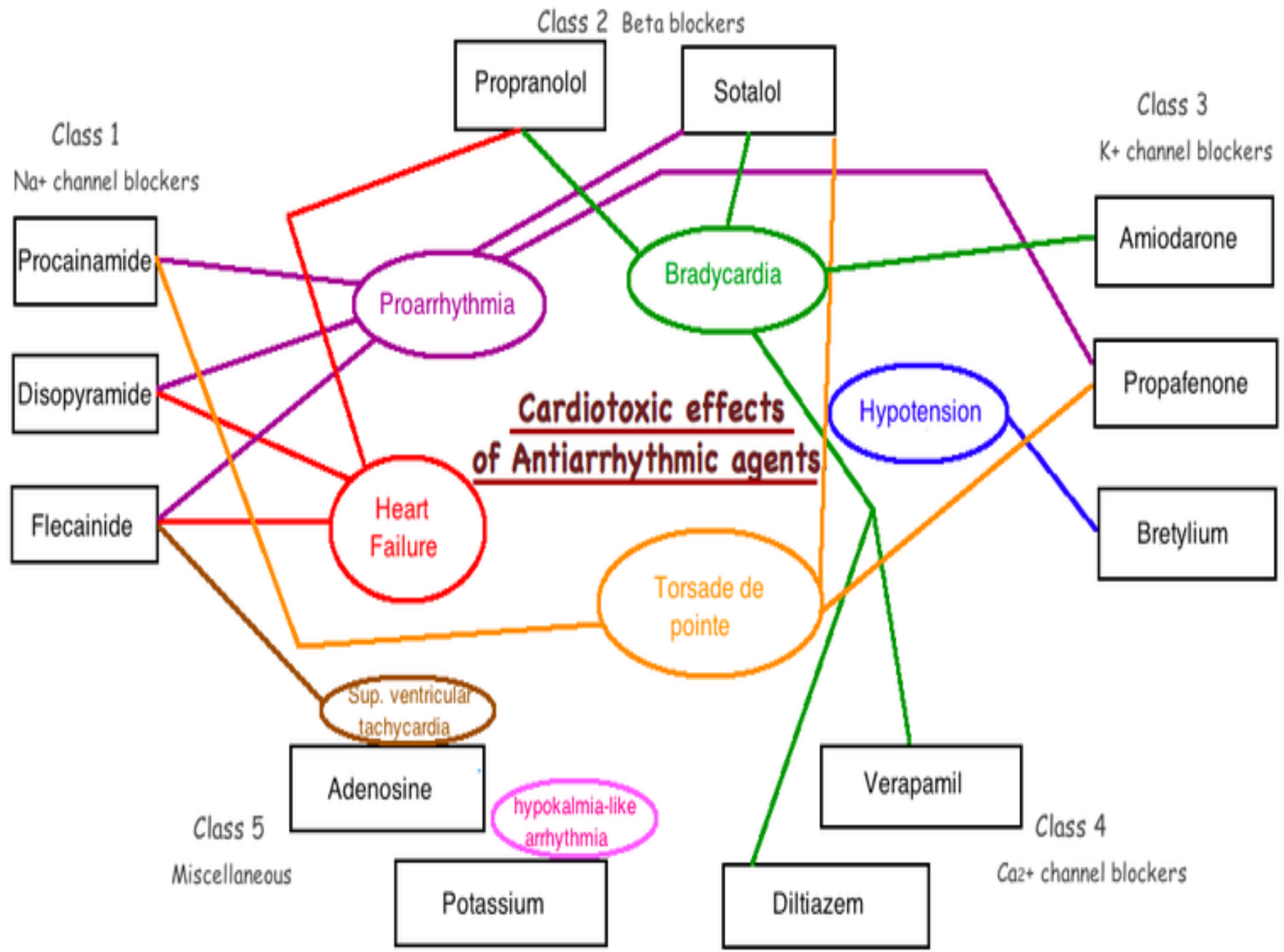


# Drogas que impactan sobre la muerte de causa arrítmica .

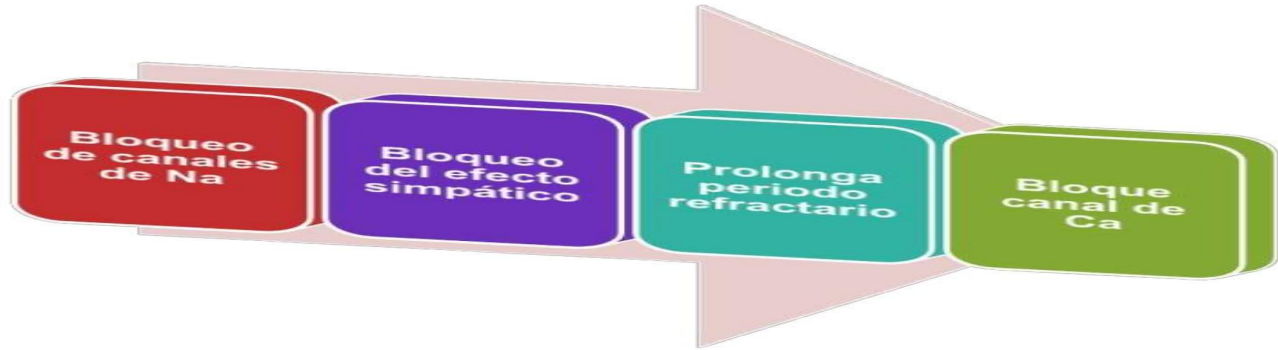
	<b>Clínica condition</b>	<b>Arrhythmic mortality reduction</b>	<b>Cardiovascular mortality reduction</b>	<b>All-cause mortality reduction</b>
<b>Beta-blockers</b>	<b>Post MI, CHF</b>	<b>++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>
<b>Amiodarone</b>	<b>Post MI</b>	<b>+</b>	<b>Neutral</b>	<b>Neutral</b>
<b>ACE-I/ARB</b>	<b>Post MI, CHF</b>	<b>+</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>
<b>MRB</b>	<b>CHF, post MI</b>	<b>+</b>	<b>++</b>	<b>++</b>
<b>Statins</b>	<b>CAD</b>	<b>+</b>	<b>++</b>	<b>++</b>
<b>Fish oil</b>	<b>CAD, CHF</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>



**EFFECTOS  
CARDIOLOGICOS  
NO DEASEADOS DE  
LOS  
ANTIARRITMICOS**



# MECANISMOS DE ACCIÓN GENERAL



**I**

Bloqueo de canal de Na → Potencial de acción

**II**

Bloqueo Simpático (beta)

**III**

prolongan PA: Bloqueo canal K.

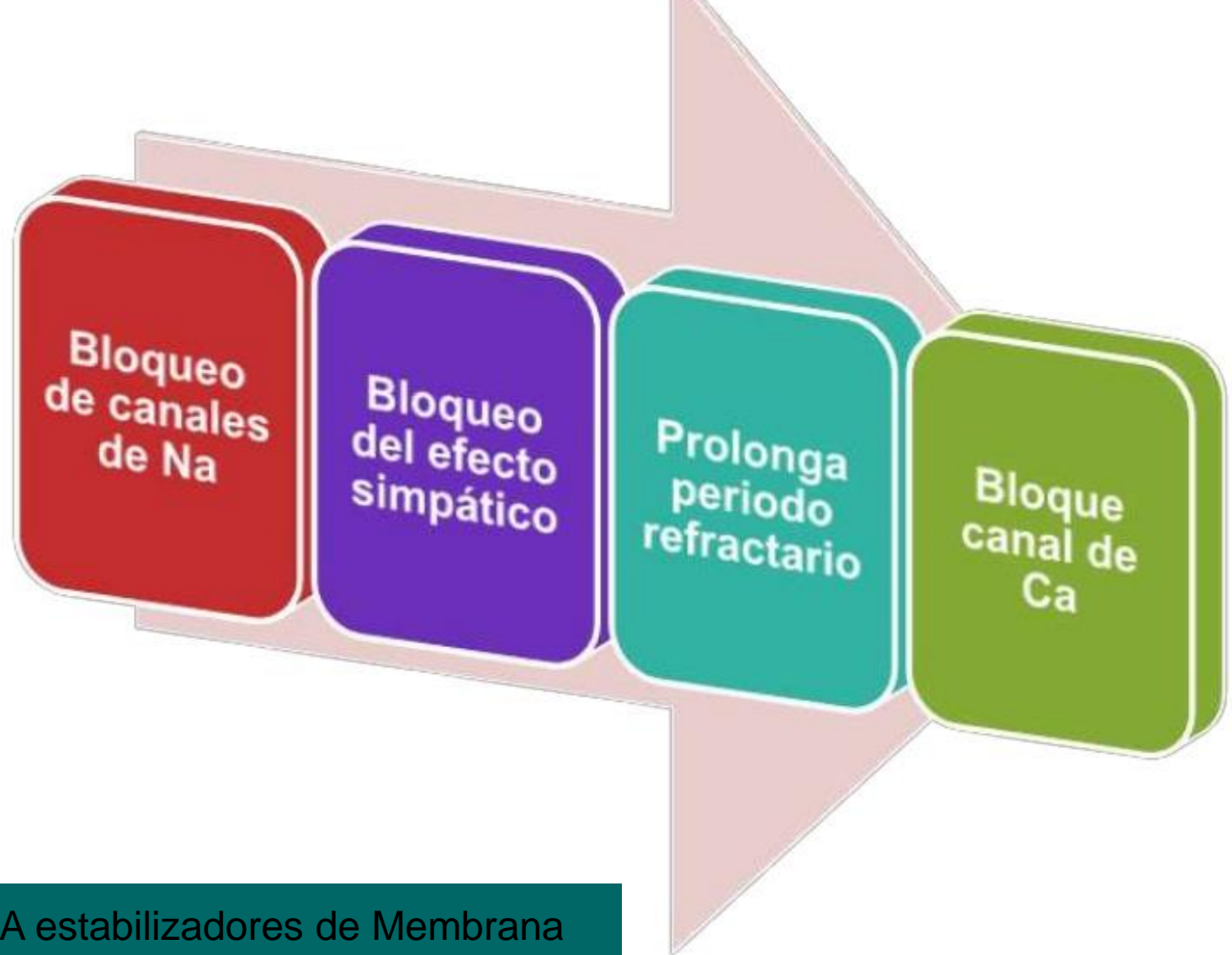
**IV**

Bloqueo de calcio

Disminuyen conducción (PA)

Disminuyen excitabilidad

Disminuyen conducción y p. refractario



Clase I      FAA estabilizadores de Membrana

Clase II      Beta-bloqueantes

Clase III      FAA que prolongan la duración del PA

Clase IV      Calcio antagonistas

- **Class I - Sodium-channel blockers**
- **Class II - Beta-blockers**
- **Class III - Potassium-channel blockers**
- **Class IV - Calcium-channel blockers**
- **Miscellaneous - adenosine**
  - **electrolyte supplement (magnesium and potassium salts)**
  - **digitalis compounds (cardiac glycosides)**
  - **atropine (muscarinic receptor antagonist)**

Clase I

FAA estabilizadores de Membrana

Clase II

Beta-bloqueantes

Clase III

FAA que prolongan la duración del PA

Clase IV

Calcio antagonistas



# Ventricular Action Potential

- Class IA: e.g., quinidine
  - Moderate Na<sup>+</sup>-channel blockade
  - ↑ ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
  - Weak Na<sup>+</sup>-channel blockade
  - ↓ ERP
- Class IC: e.g., flecainide
  - Strong Na<sup>+</sup>-channel blockade
  - → ERP

# CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

## Clase I:

Bloqueadon los canales de Na<sup>+</sup>:

### IA:

Quinidina

Disopiramida

Procainamida

r-intermedia

### IB

Lidocaina

Fenitoina

Tocainida

r-rápida

### IC

Propafenona

Mexiletina

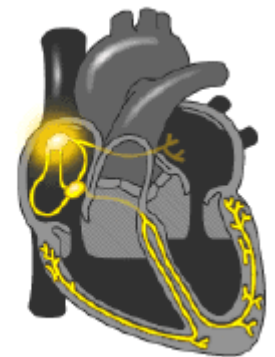
Flecainida

Encainida

r-lenta

## Clase II:

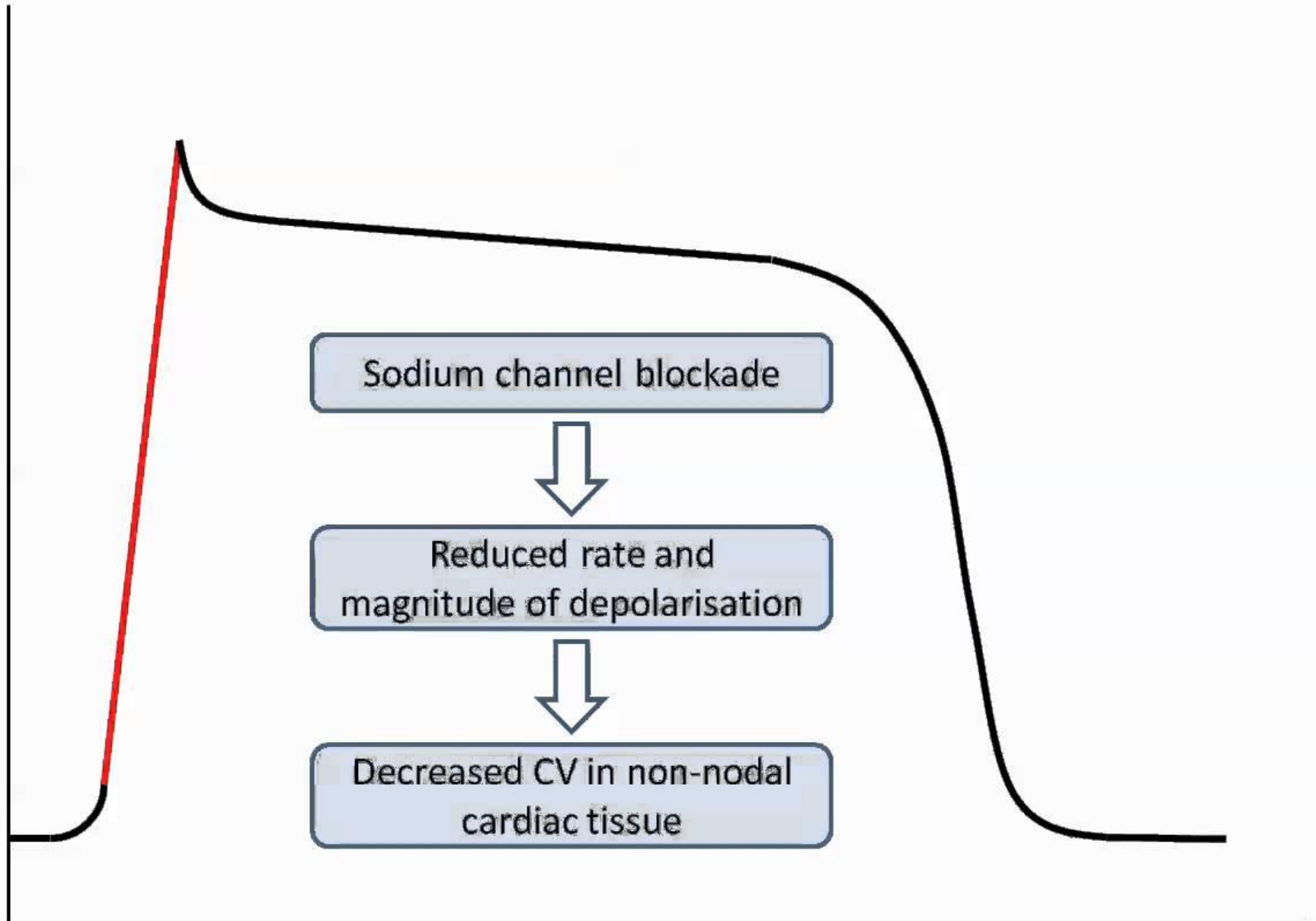
Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta



¿Como modifican  
el potencial de  
acción?

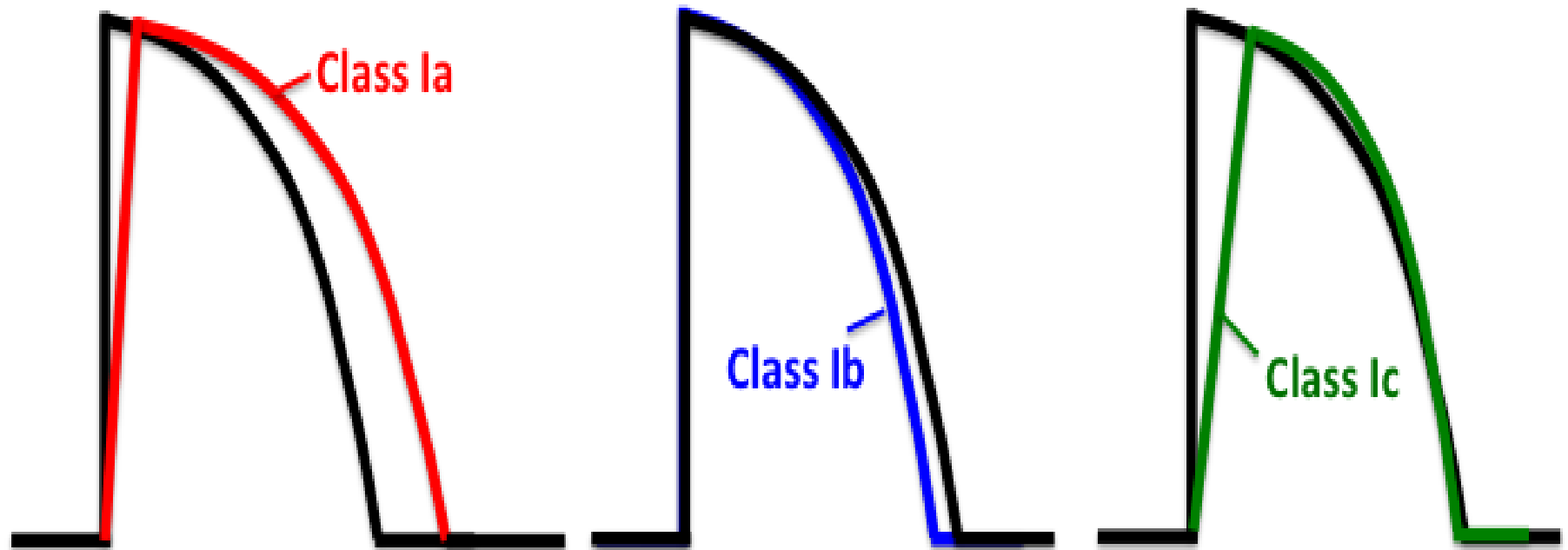


# Class I Antiarrhythmic drugs



# Class I Antiarrhythmic Drug Effects

On the Ventricular Action Potential:



On the ECG:

↑QRS & ↑QT

↓QT

↑↑QRS

# Grupo IA



# CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

## Clase I:

Bloquean los canales de Na<sup>+</sup>:

### IA:

Quinidina

Disopiramida

Procainamida

r-intermedia

### IB

Lidocaina

Fenitoina

Tocainida

r-rápida

### IC

Propafenona

Mexiletina

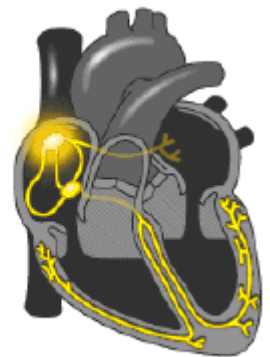
Flecainida

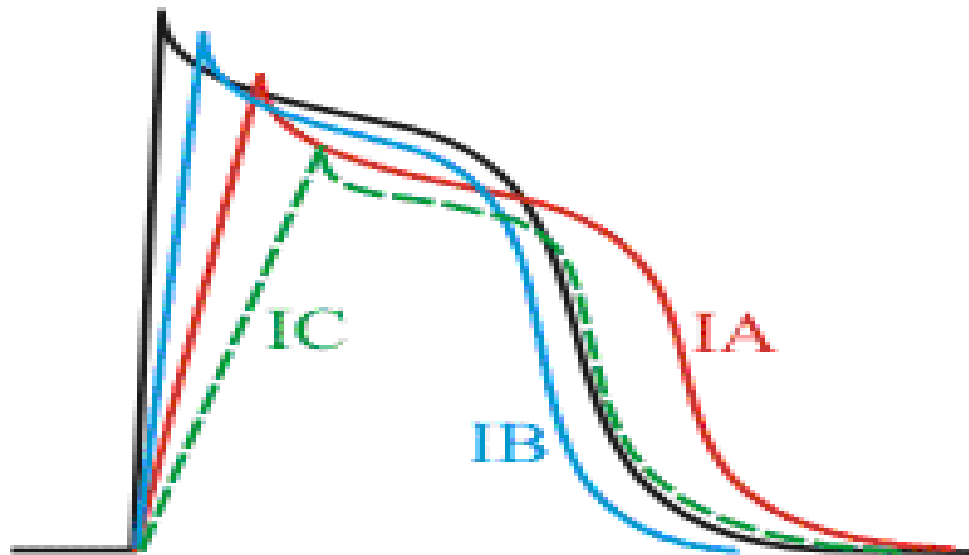
Encainida

r-lenta

## Clase II:

Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta





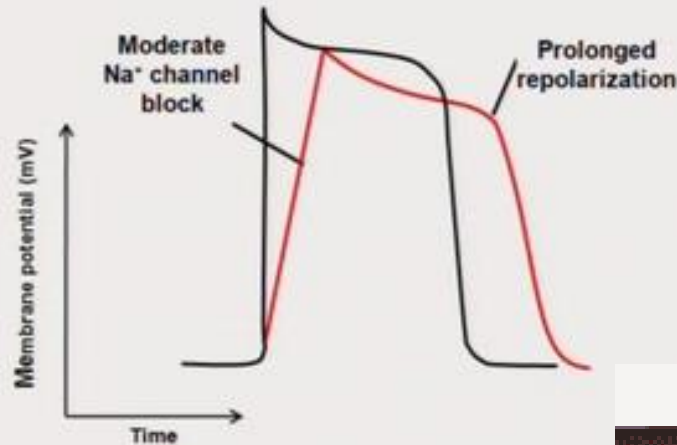
- Class IA: e.g., quinidine
  - Moderate Na<sup>+</sup>-channel blockade
  - ↑ ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
  - Weak Na<sup>+</sup>-channel blockade
  - ↓ ERP
- Class IC: e.g., flecainide
  - Strong Na<sup>+</sup>-channel blockade
  - → ERP



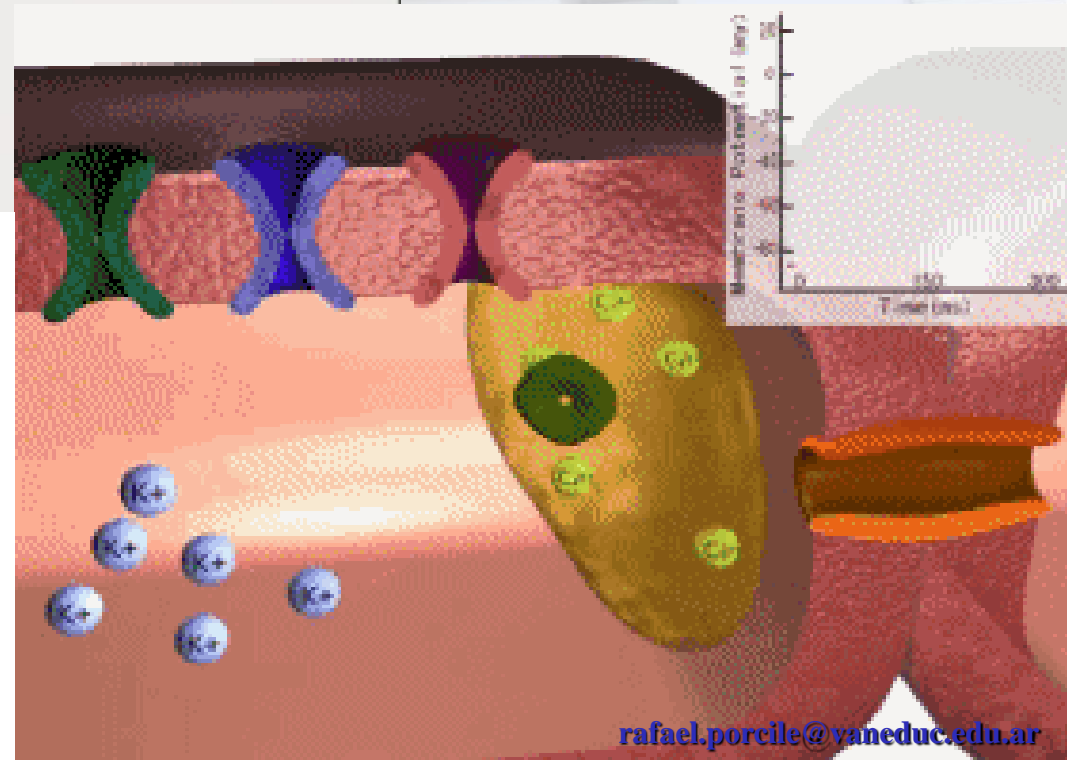
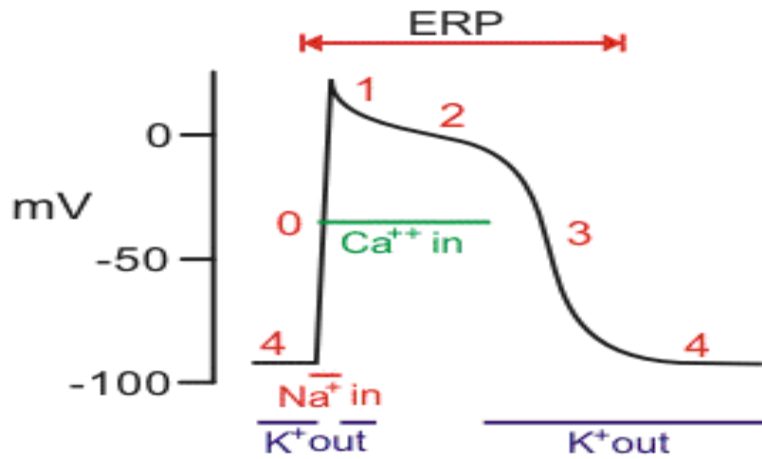
# Class IA Antiarrhythmics

Quinidine, Procainamide, Disopyramide

**Enlentecen la velocidad de despolarización de la fase 0 (dV/dt).  
Disminuye la excitabilidad y la velocidad de conducción.  
••Disminuye pendiente la fase 4 y PU  
(disminuye el automatismo)**

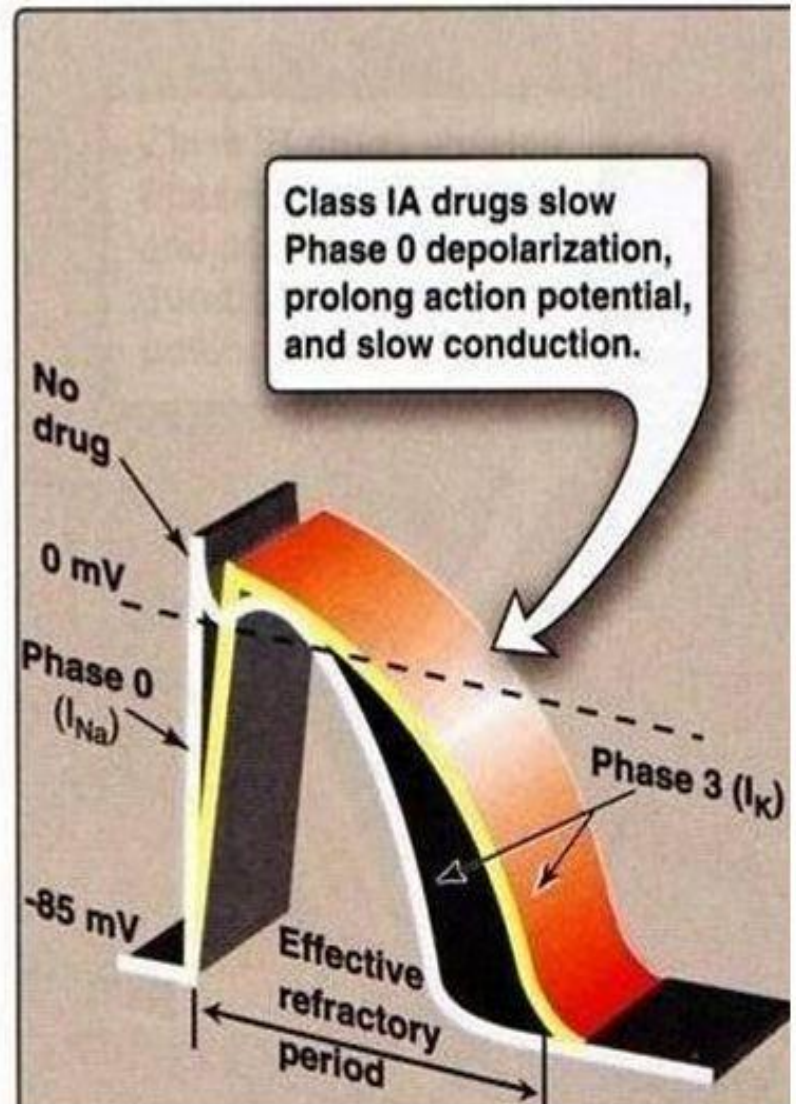


Fast-Response Action Potential (e.g., ventricular myocyte)



# Class IA Drugs

- **Quinidine** is the prototype of this class
- Class IA agents **slow the phase 0/reduction of  $V_{max}$**  of the cardiac action potential
- They prolong muscle action potential and increase ventricular effective refractory period
- They decrease the slope of Phase 4 spontaneous depolarization, tending to suppress enhanced normal automaticity-induced arrhythmias



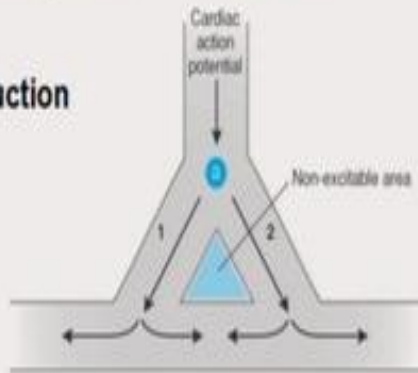
# Indicaciones terapéuticas Quinidina

- • **Taquicardias supraventriculares**
- (paroxísticas, fluter y fibrilación auricular).
- Asociada a digoxina
- • **Extrasistoles auriculares y ventriculares**
- • **Taquicardia por reentrada**
- • **Arritmias ventriculares**

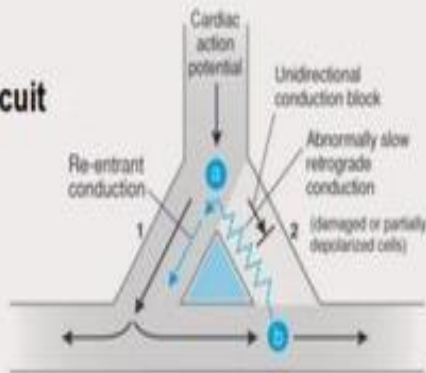
# Re-entrant Circuits

## Abnormalities in Impulse Conduction

Normal Conduction



Re-entrant Circuit

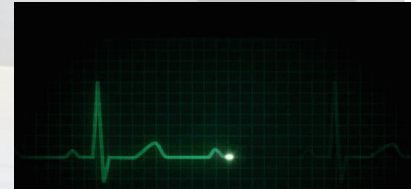


quinidina (Ia)  
propranolol (II)  
amiodarona (III)

Incrementan el periodo refractario  
y enlentecen la velocidad de conducción convirtiendo el área de bloqueo unidireccional en bidireccional

24

# FIBROSIS

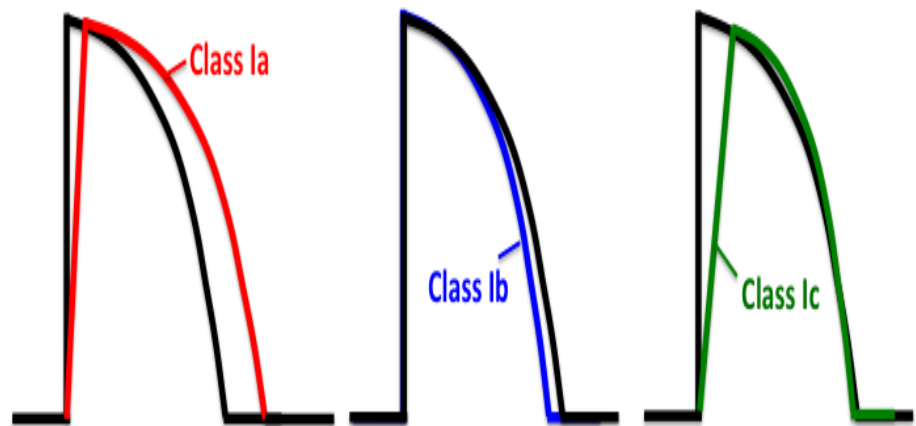


# Quinine & Quinidine



## Class I Antiarrhythmic Drug Effects

On the Ventricular Action Potential:



On the ECG:

↑QRS & ↑QT

↓QT

↑↑QRS

# Reacciones adversas

Frecuentes:

**Digestivas:** diarrea, anorexia náuseas vómitos

**Anticolinérgicas:** sequedad de boca, estreñimiento....

Dosis altas:

**Cardiovasculares:**

hipotensión y colapso

bloqueo AV, bradicardia,

depresión de la contractilidad

taquicardias ventriculares (> administración IV, y en hipopotasemia)

**Cinconismo:** cefaleas, acufenos, alteraciones visuales,

# CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

## Clase I:

Bloqueadon los canales de Na<sup>+</sup>:

### IA:

Quinidina

Disopiramida

Procainamida

r-intermedia

### IB

Lidocaina

Fenitoina

Tocainida

r-rápida

### IC

Propafenona

Mexiletina

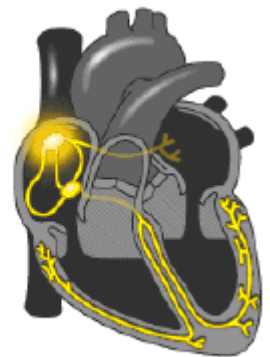
Flecainida

Encainida

r-lenta

## Clase II:

Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta

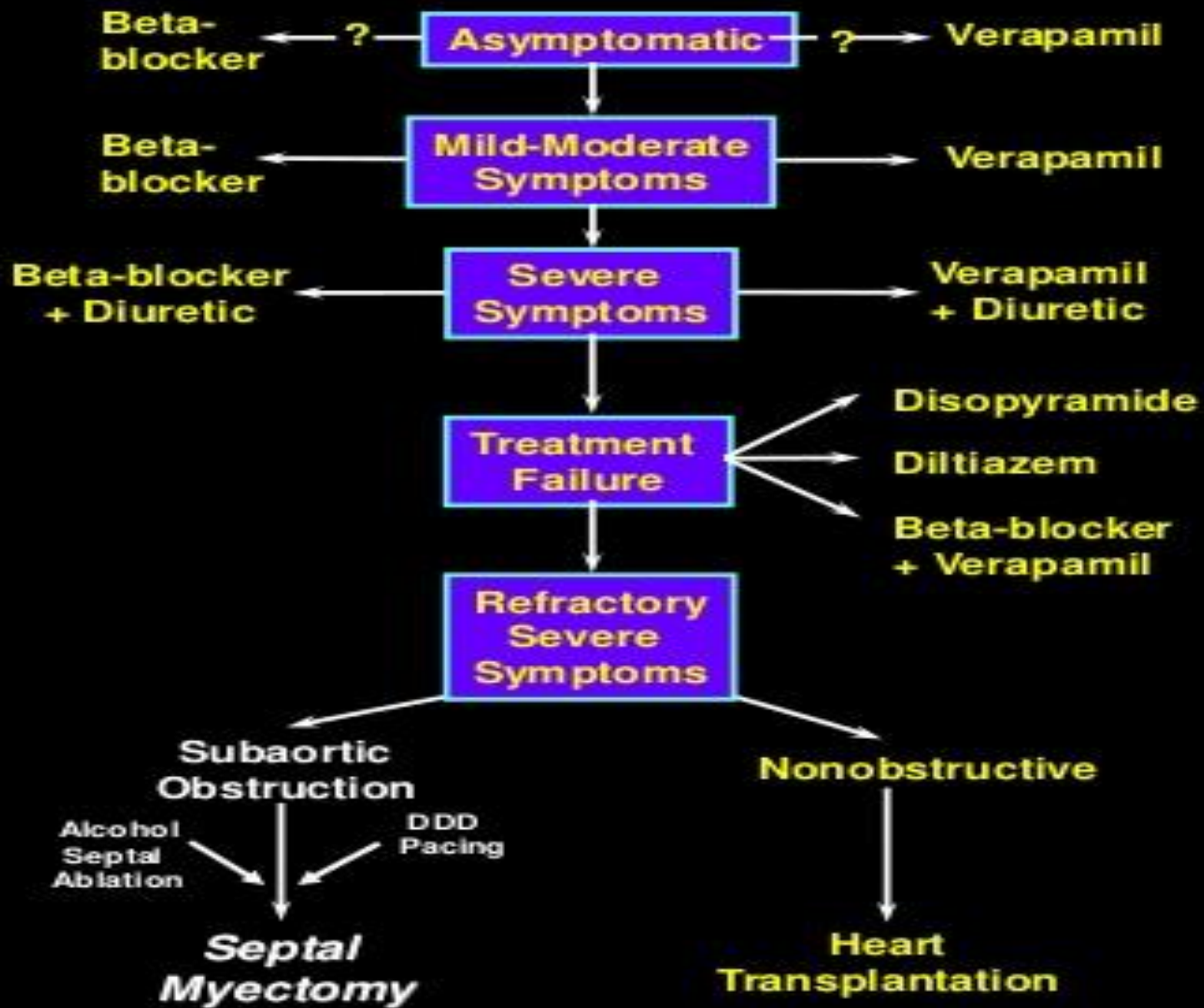




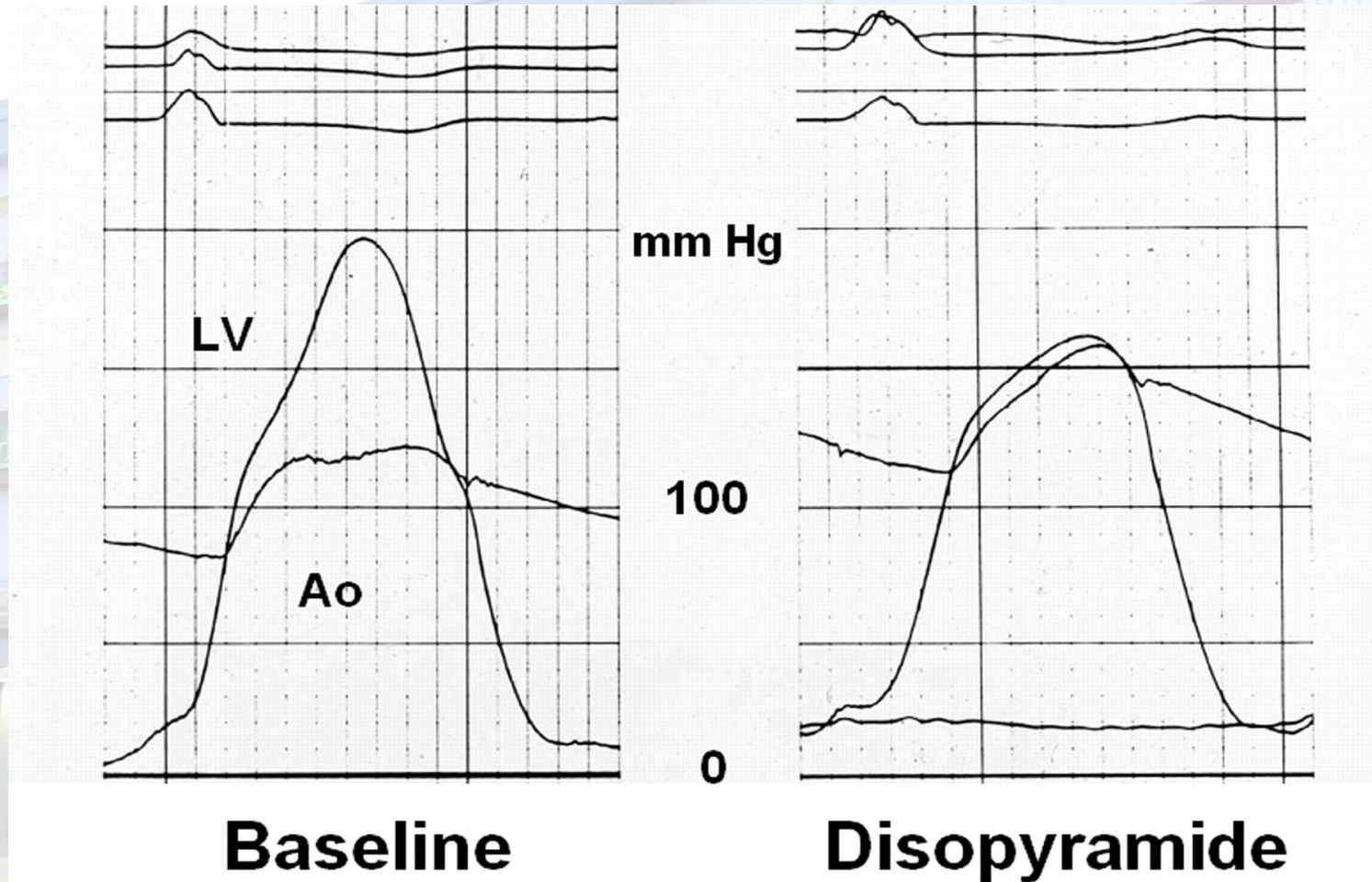
# Disopiramida En miocardiopatía hipertrófica



# Management of HCM

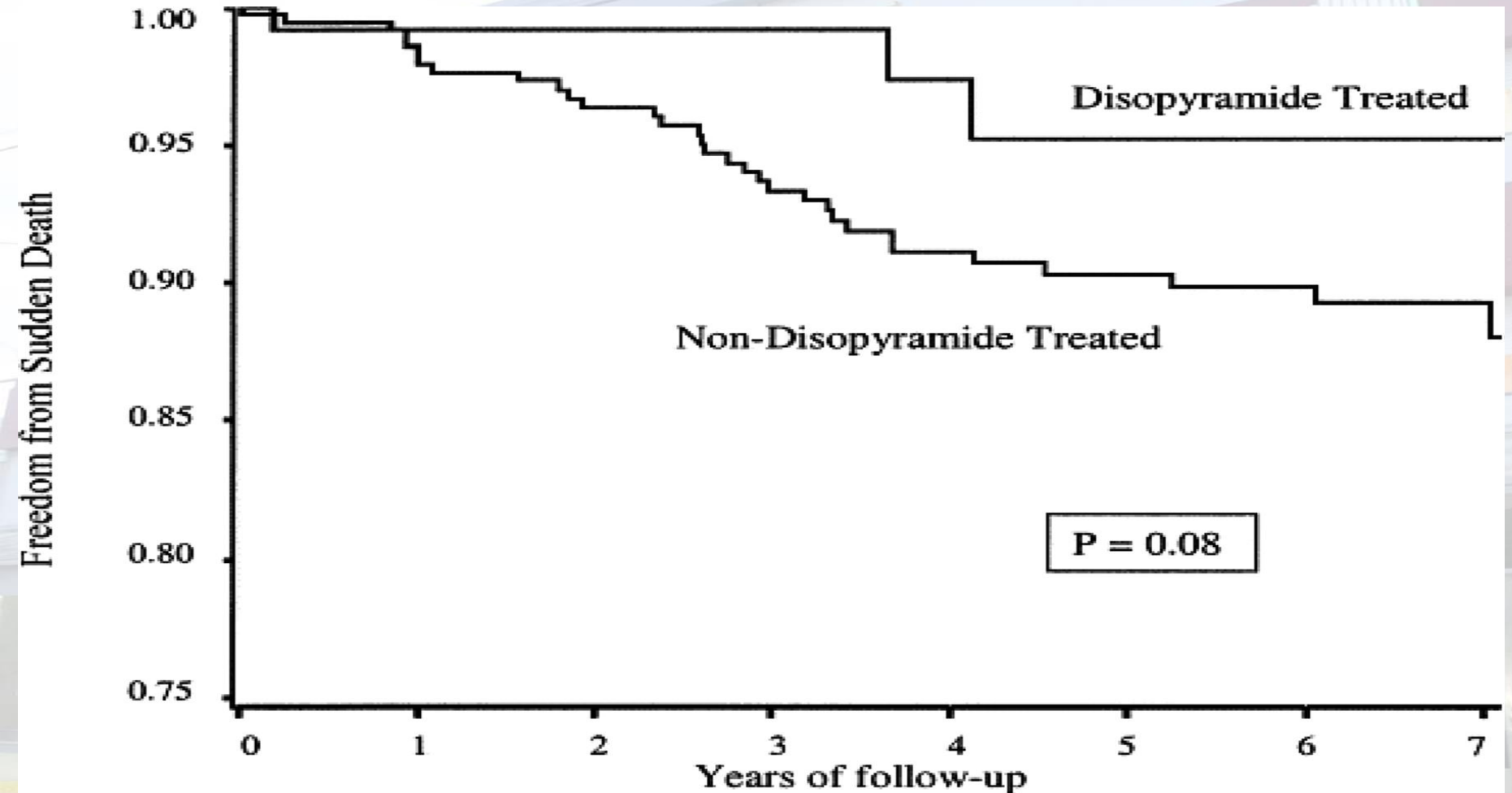


**Figure 2. LV and aortic (Ao) pressures obtained with a double-micromanometer catheter before and after the intravenous administration of disopyramide to a patient with HOCM, demonstrating marked reduction of the LVOT gradient.**



Michael A. Fifer, and Gus J. Vlahakes *Circulation*.  
2008;117:429-439

Figure 3. Kaplan–Meier survival plots for all-cause cardiac mortality in disopyramide-treated and non-disopyramide-treated patients with HOCM. Reproduced from Sherrid et al<sup>74</sup> with permission of the publisher.



Michael A. Fifer, and Gus J. Vlahakes *Circulation*.  
2008;117:429-439

# Disopiramida

Vía oral: adultos: 100 a 150mg  
cada 6 horas, (totalizando 400 a  
800mg/día)

Norpaso (Searle Argentina)

# Grupo IB



- **Class I - Sodium-channel blockers**
- **Class II - Beta-blockers**
- **Class III - Potassium-channel blockers**
- **Class IV - Calcium-channel blockers**
- **Miscellaneous - adenosine**
  - **electrolyte supplement (magnesium and potassium salts)**
  - **digitalis compounds (cardiac glycosides)**
  - **atropine (muscarinic receptor antagonist)**

Clase I

FAA estabilizadores de Membrana

Clase II

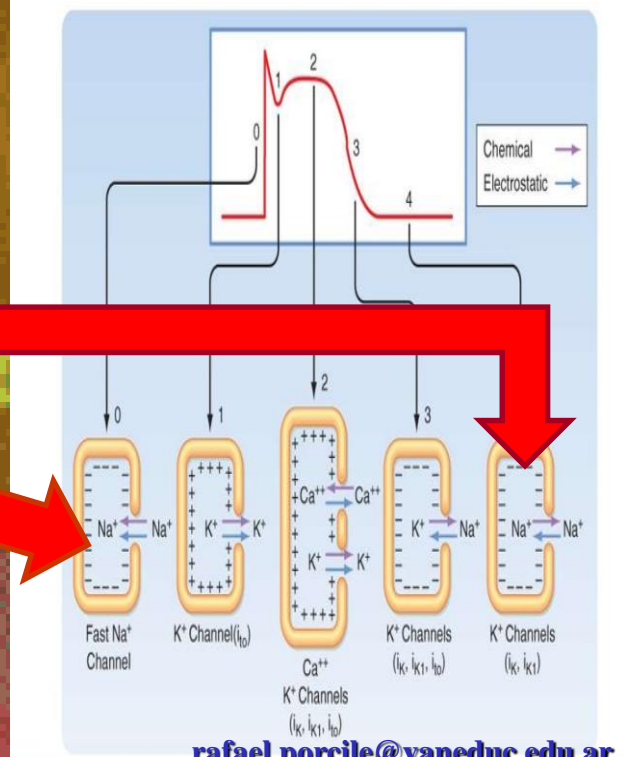
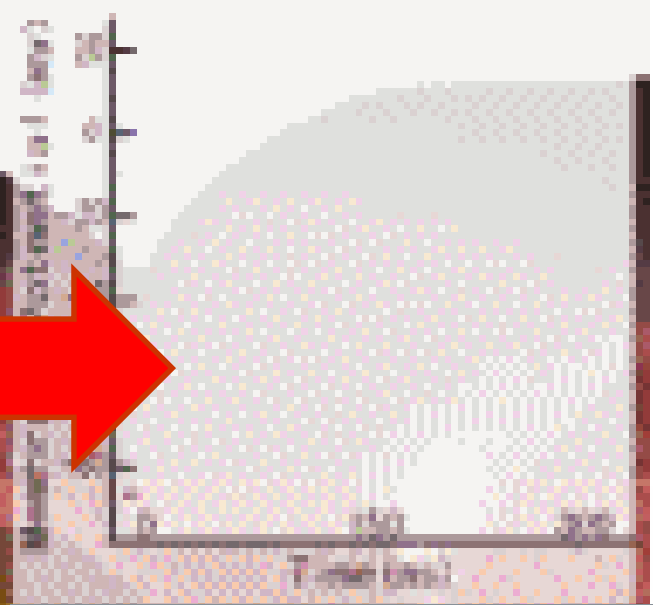
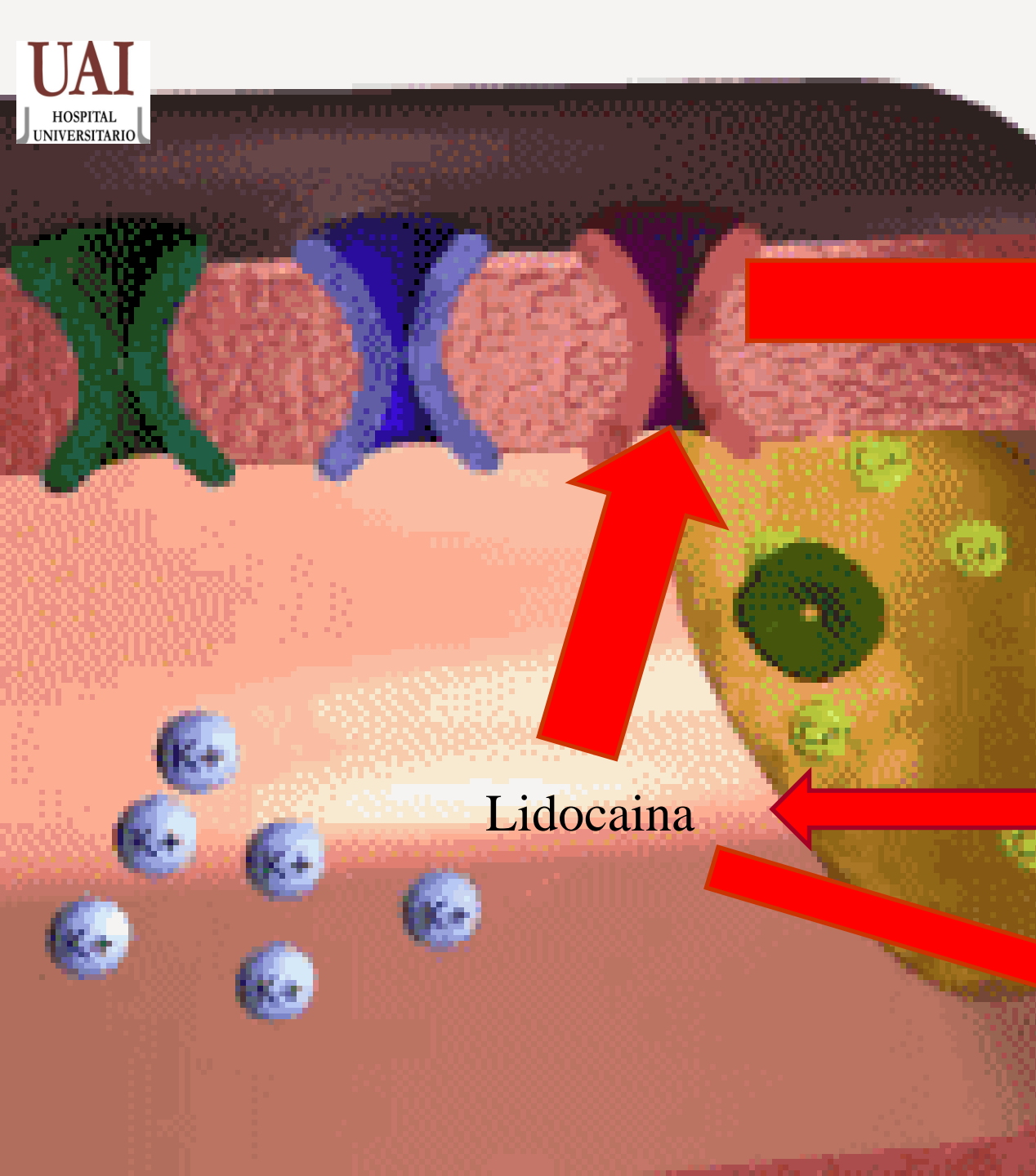
Beta-bloqueantes

Clase III

FAA que prolongan la duración del PA

Clase IV

Calcio antagonistas



# CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

## Clase I:

Bloquean los canales de  $Na^+$

### IA:

Quinidina

Disopiramida

Procainamida

r-intermedia

### IB

Lidocaina

Fenitoina

Tocainida

r-rápida

### IC

Propafenona

Mexiletina      Flecainida

Encainida

r-lenta

## Clase II:

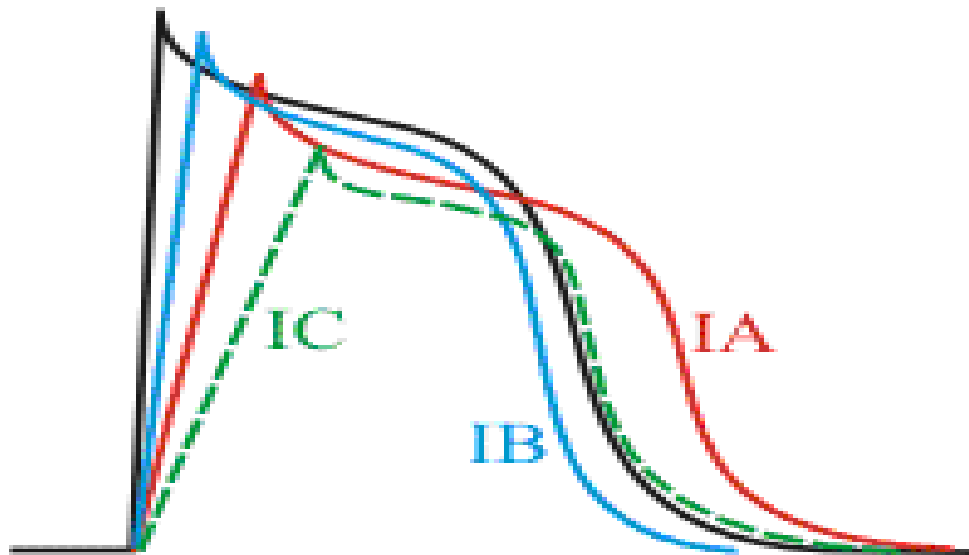
Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta





¿Como modifican  
el potencial de  
acción?





Ventricular Action Potential

- Class IA: e.g., quinidine

- ↑ ERP

- Class IB: e.g., lidocaine

- Weak Na<sup>+</sup>-channel blockade

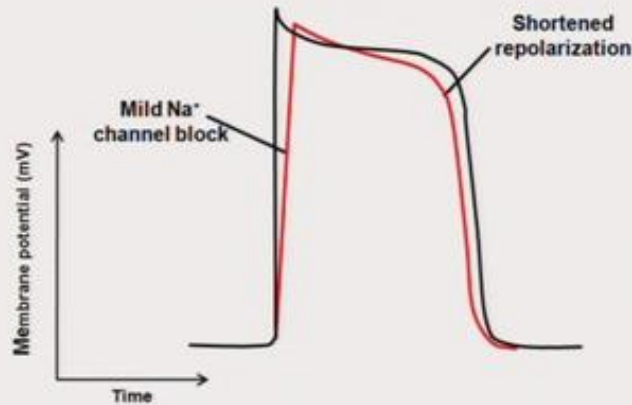
- ↓ ERP

- Strong Na<sup>+</sup>-channel blockade

- → ERP

# Class IB Antiarrhythmics

Lidocaine, Mexiletine



**Poca depresión fase 0. No altera excitabilidad y conducción auricular, nodo AV, o ventricular (sano). En ventrículo isquémicos (parcialmente despolarizado) deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción**

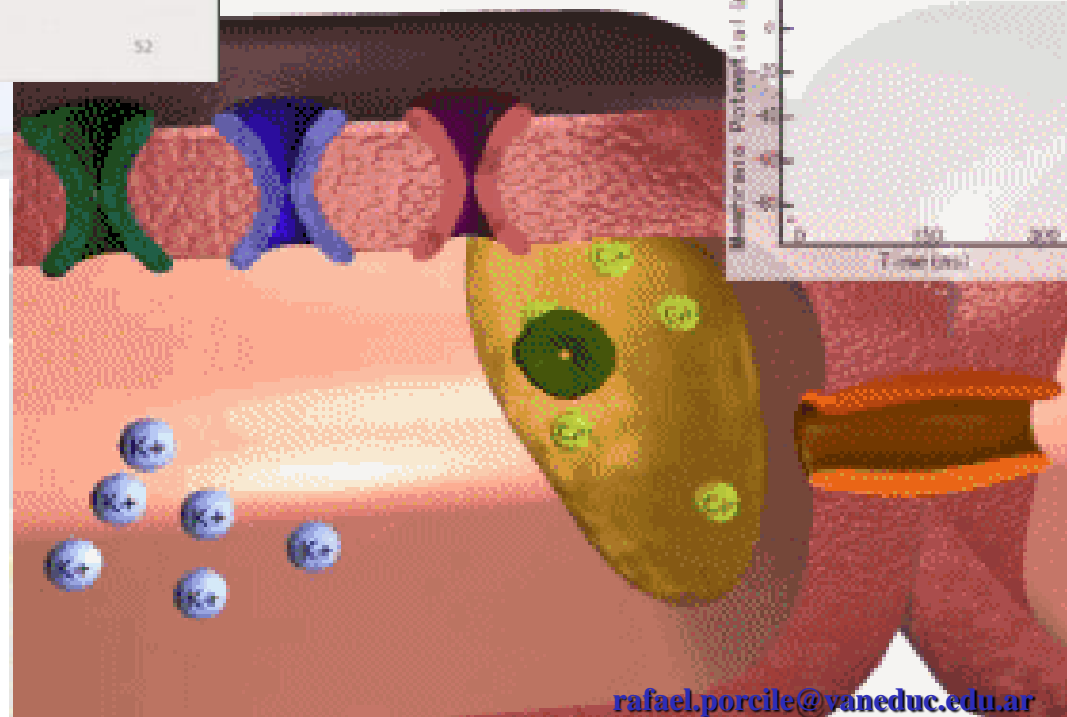
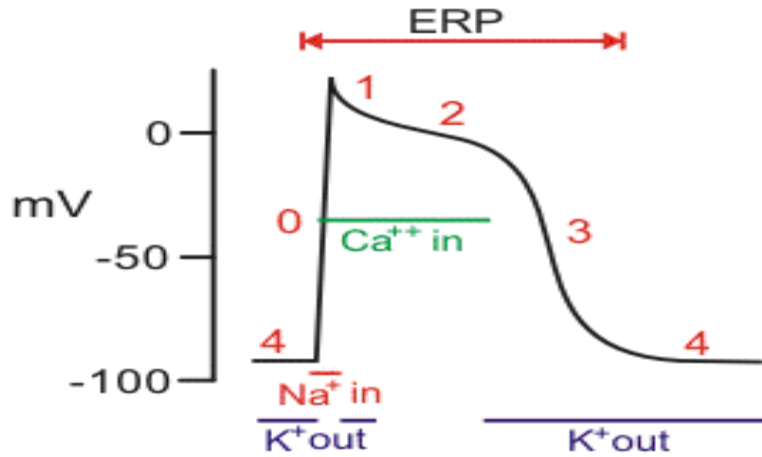
**•Acortan la repolarización y disminuyen el PR ventricular.**

**•Disminuyen la pendiente de la fase 4**

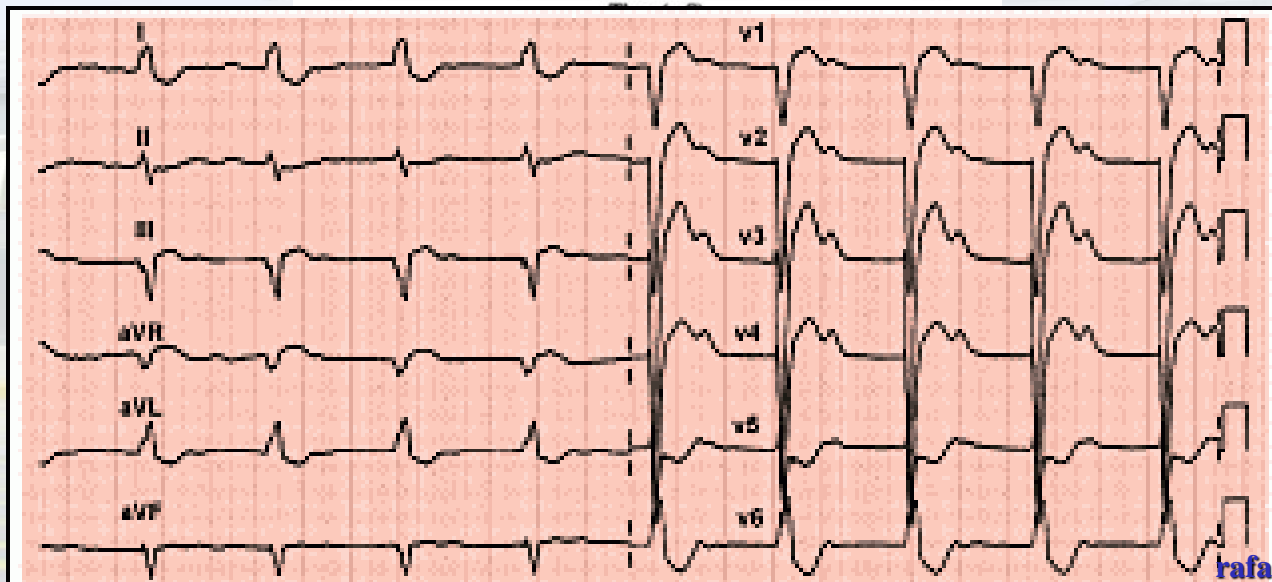
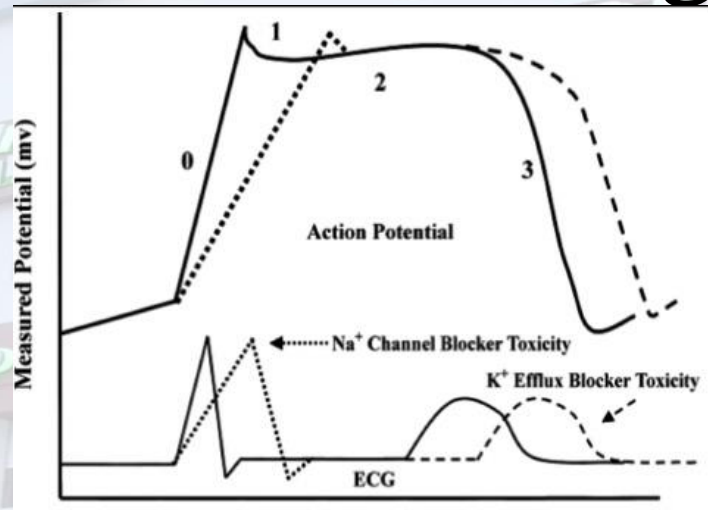
**•No modifican PA, volumen minuto o contractilidad cardiaca (de elección en insuficiencia cardiaca)**

52

## Fast-Response Action Potential (e.g., ventricular myocyte)



# ¿Toxicidad por lidocaína que se ve en el ecg?



# Lidocaína IB.

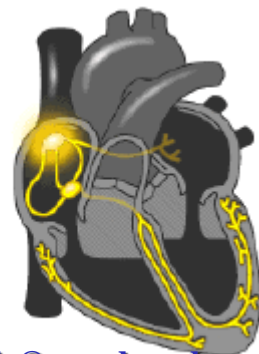
- ▶ Es un anestésico local del tipo amida que presenta afinidad por el canal de  $\text{Na}^+$ .
- ▶ Suprime el automatismo del sistema de His-Purkinje, el automatismo anormal y la actividad por pospotenciales tempranos y tardíos.
- ▶ A nivel ventricular, acorta la duración del potencial de acción y del período refractario ventricular.

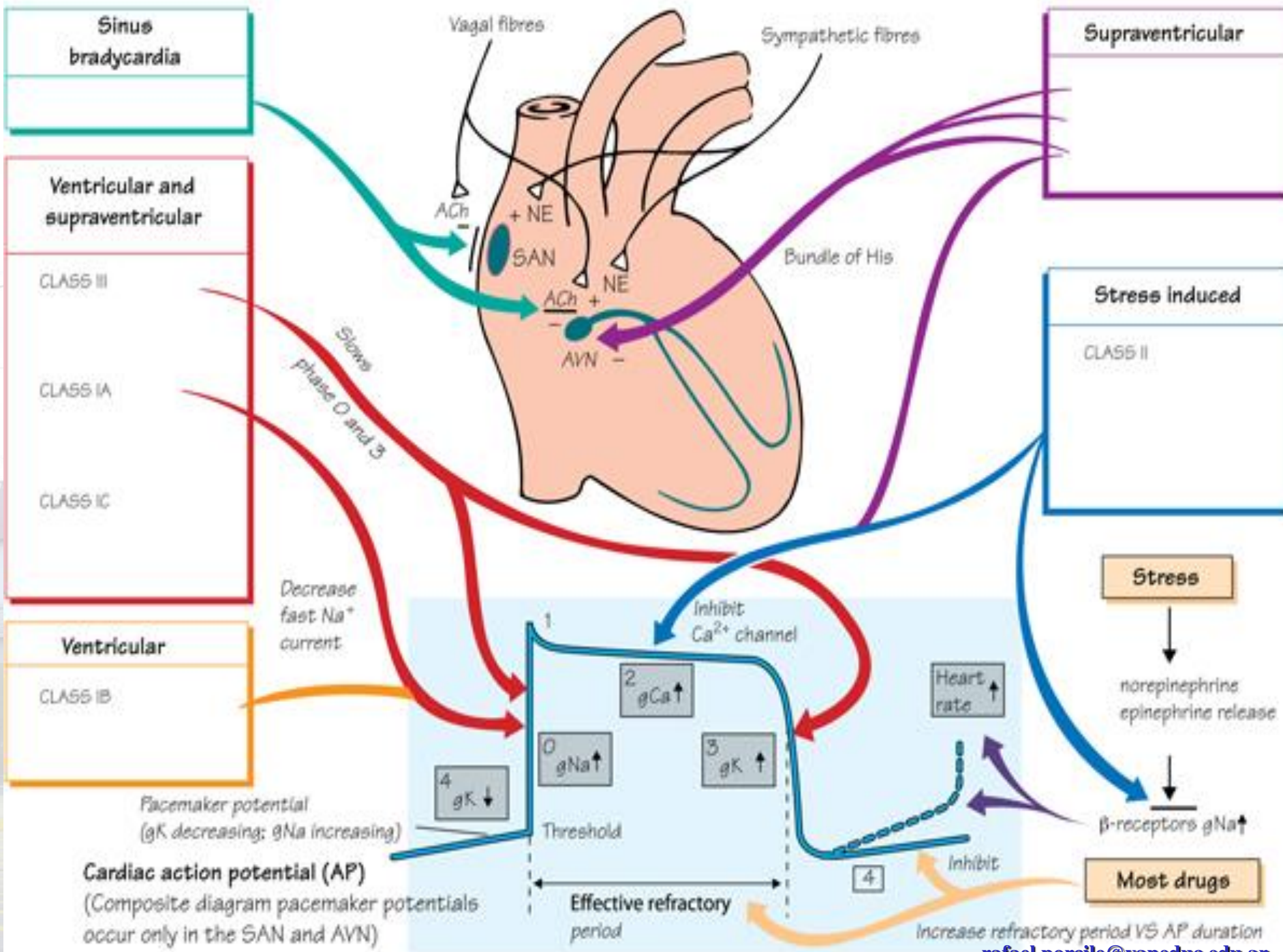
# Indicaciones terapéuticas

## Anti arrítmicos Ib

- **Taquicardia y fibrilación ventricular asociadas a infarto.**
- **Arritmias en intoxicación digitalica**
- Arritmias ventriculares tras la cirugía Cardíaca

No se recomienda el uso profiláctico de lidocaína porque aumenta la mortalidad en pacientes con IM





## • Lidocaína

Alto metabolismo hepático. Administración IV

Efectos adversos:

**Neurológicas** (vertigo, euforia, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones..)

**Digestivas** (nauseas y vómitos).

**Cardiovasculares** (depresión contractilidad, bradicardia, bloqueo AV, hipotensión)

## • Tocainidina y Mexiletina

Análogos de lidocaína. Administración oral o IV.

Efectos adversos : similares a lidocaína





## EFFECTOS SECUNDARIOS

- ▶ **Neurológico:**

vértigo, euforia, disartria, nerviosismo, parestesias, temblor, visión borrosa, diplopía, nistagmo, ataxia, confusión mental, depresión respiratoria y, a grandes dosis, convulsiones.

- ▶ **Digestivo:** náuseas y vómitos.

- ▶ **Cardiovascular:** depresión de la contractilidad, bradicardia, bloqueo AV, hipotensión y ensanchamiento del QRS.

# Grupo IC



# CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

## Clase I:

Bloqueadon los canales de Na<sup>+</sup>:

### IA:

Quinidina

Disopiramida

Procainamida

r-intermedia

### IB

Lidocaina

Mexiletina

Fenitoina

Tocainida

r-rápida

### IC

Propafenona

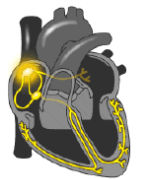
Flecainida

Encainida

r-lenta

## Clase II:

Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta

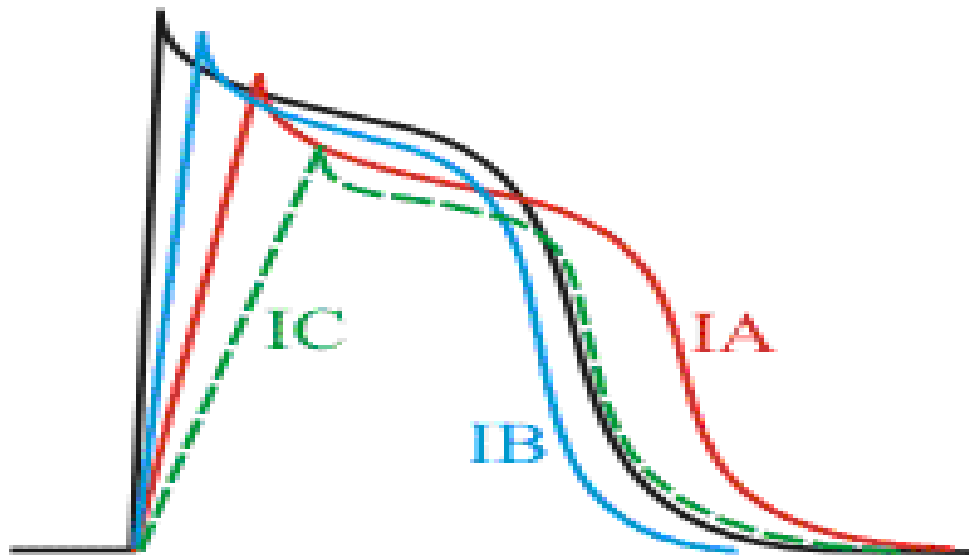


# Ventricular Action Potential

- Class IA: e.g., quinidine
  - Moderate  $\text{Na}^+$ -channel blockade
  - $\uparrow$  ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
  - Weak  $\text{Na}^+$ -channel blockade
  - $\downarrow$  ERP
- Class IC: e.g., flecainide
  - Strong  $\text{Na}^+$ -channel blockade
  - $\rightarrow$  ERP

¿Como modifican  
el potencial de  
acción?





## Ventricular Action Potential

- Class IA: e.g., quinidine
  - Moderate  $\text{Na}^+$ -channel blockade
  - $\uparrow$  ERP
- Class IB: e.g., lidocaine
  - Weak  $\text{Na}^+$ -channel blockade
  - $\downarrow$  ERP
- Class IC: e.g., flecainide
  - Strong  $\text{Na}^+$ -channel blockade
  - $\rightarrow$  ERP

# Class IC Antiarrhythmics

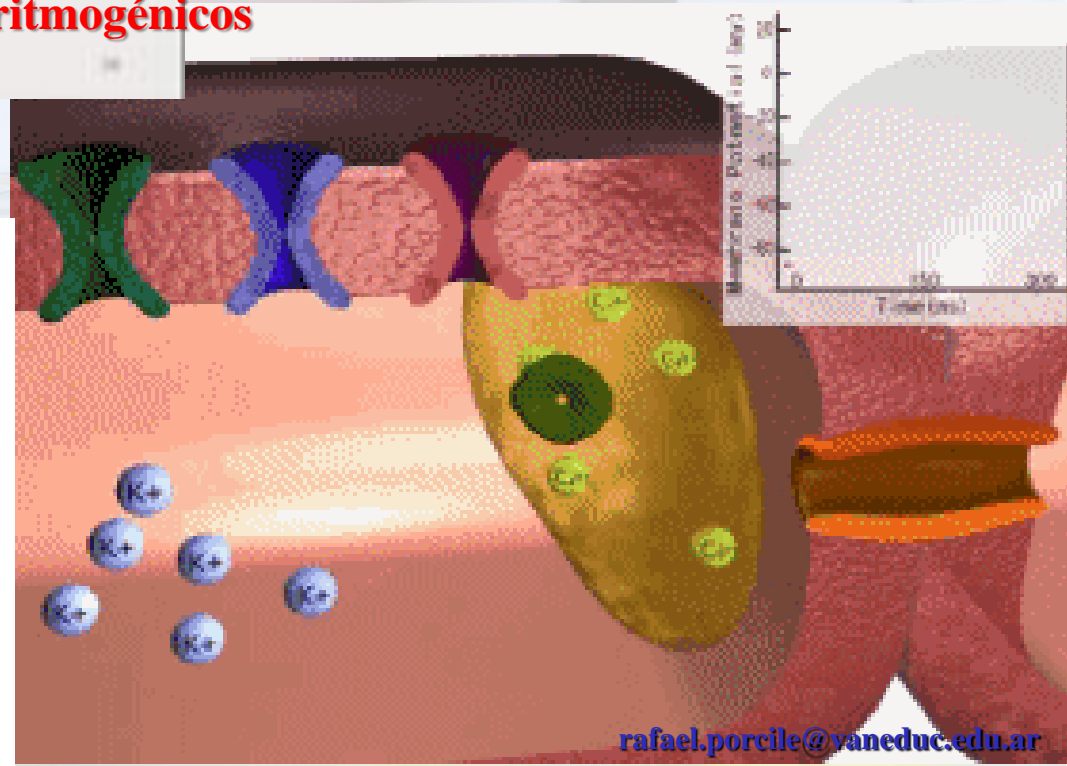
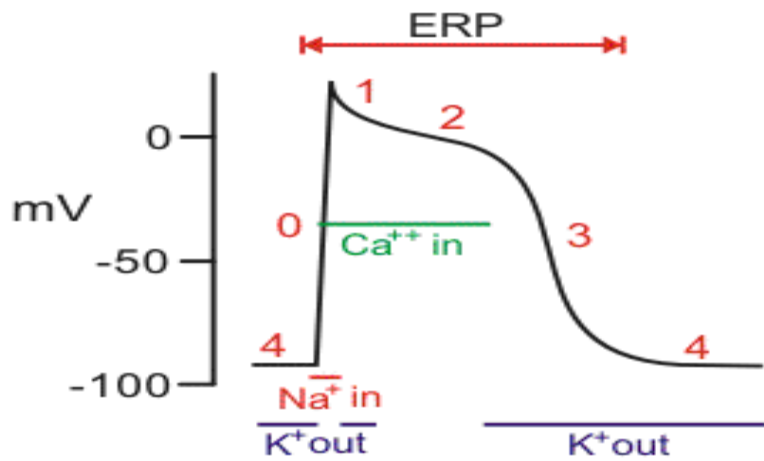
Flecainide, Propafenone



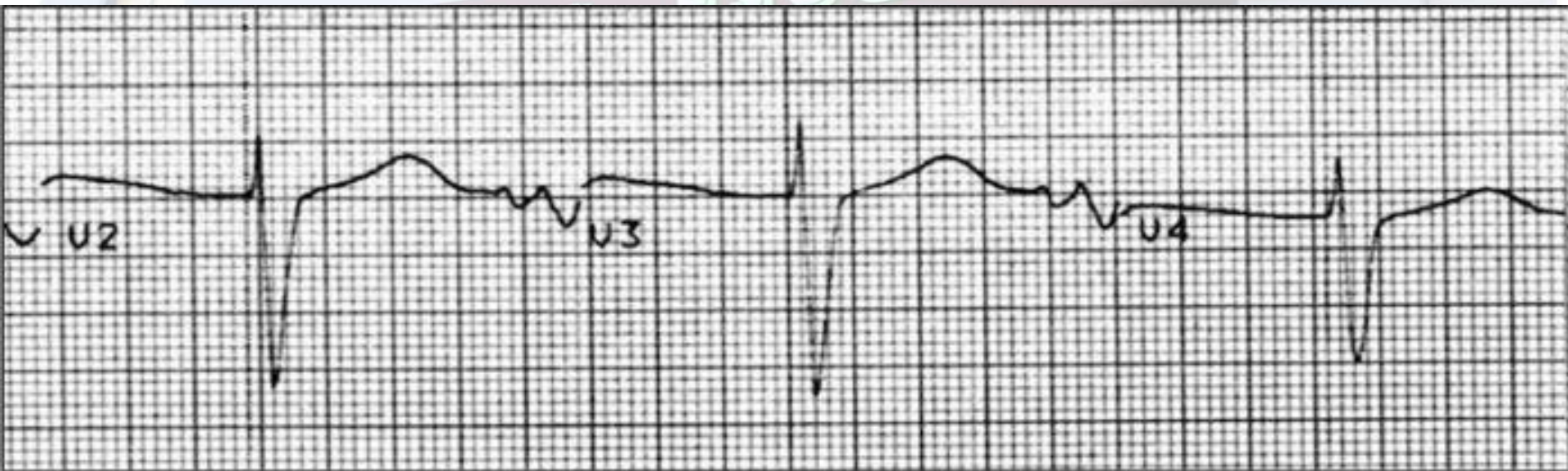
Se asocian y disocian mas lentamente del estado activo del canal de Na que los del Grupo Ia.

- Propafenona bloquea también IK (grupo III), Ica (grupo IV) y los receptores
- Son los fármacos que más deprimen la  $I_{Na}$  y por ello son los que mas reducen la excitabilidad y la conducción intracardiaca. Prolongan el QRS y suprimen los ritmos e reentrada.
- Son los fármacos con mayor incidencia de efectos arritmogénicos

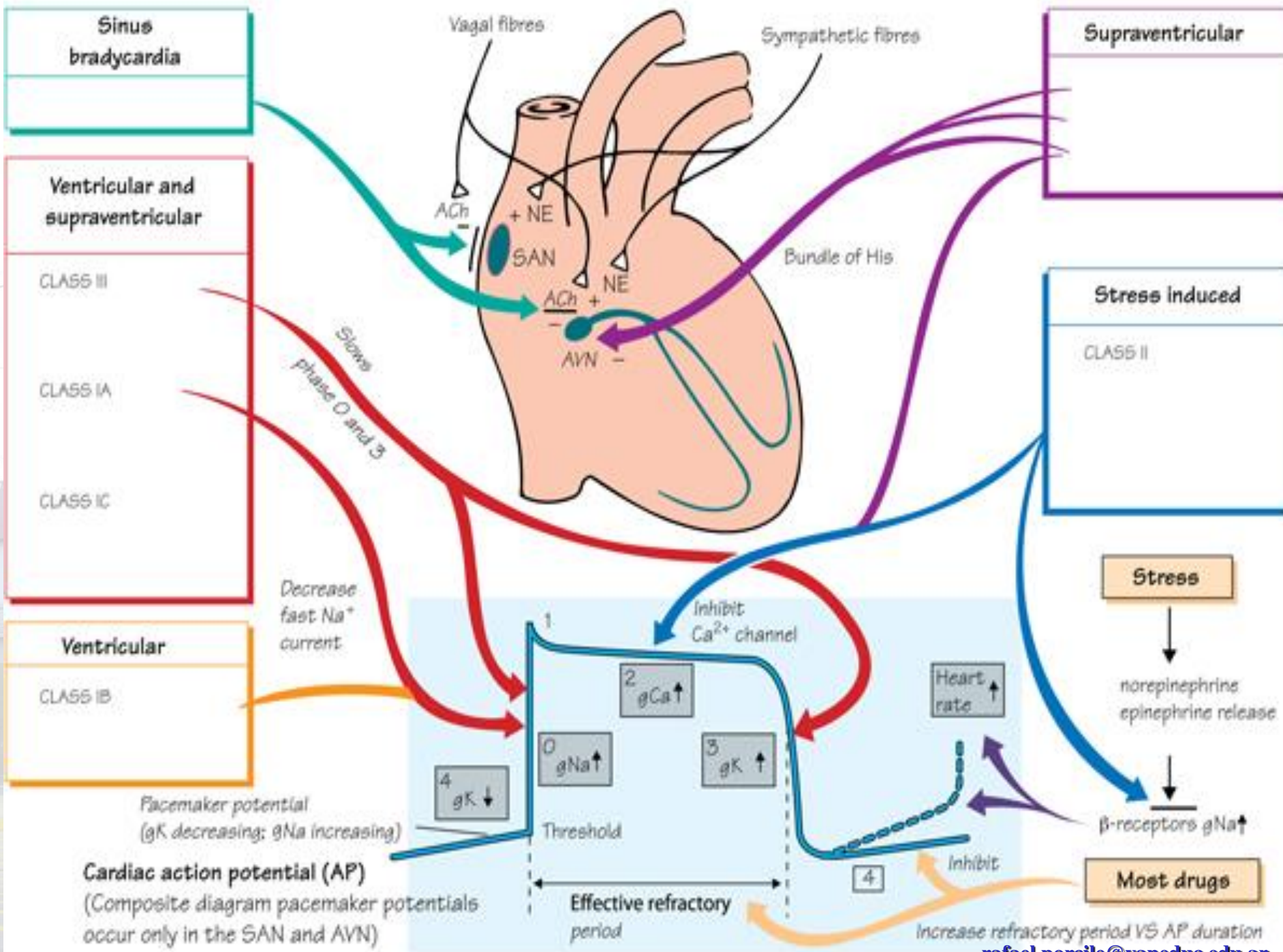
Fast-Response Action Potential (e.g., ventricular myocyte)



# Como se ve en el ecg una intoxicación por flecainide







# Flecainida

Tratamiento preventivo de los pacientes que, **sin alteración de la función ventricular**, presentan episodios de **taquicardia supra ventricular, fibrilación o aleteo auricular paroxísticos** documentados, asociados a síntomas incapacitantes.

Asimismo, está indicado en la **prevención de taquicardia ventricular sostenida**, recomendándose iniciar el tratamiento en el ámbito hospitalario como con cualquier otro anti arrítmico en circunstancias similares.

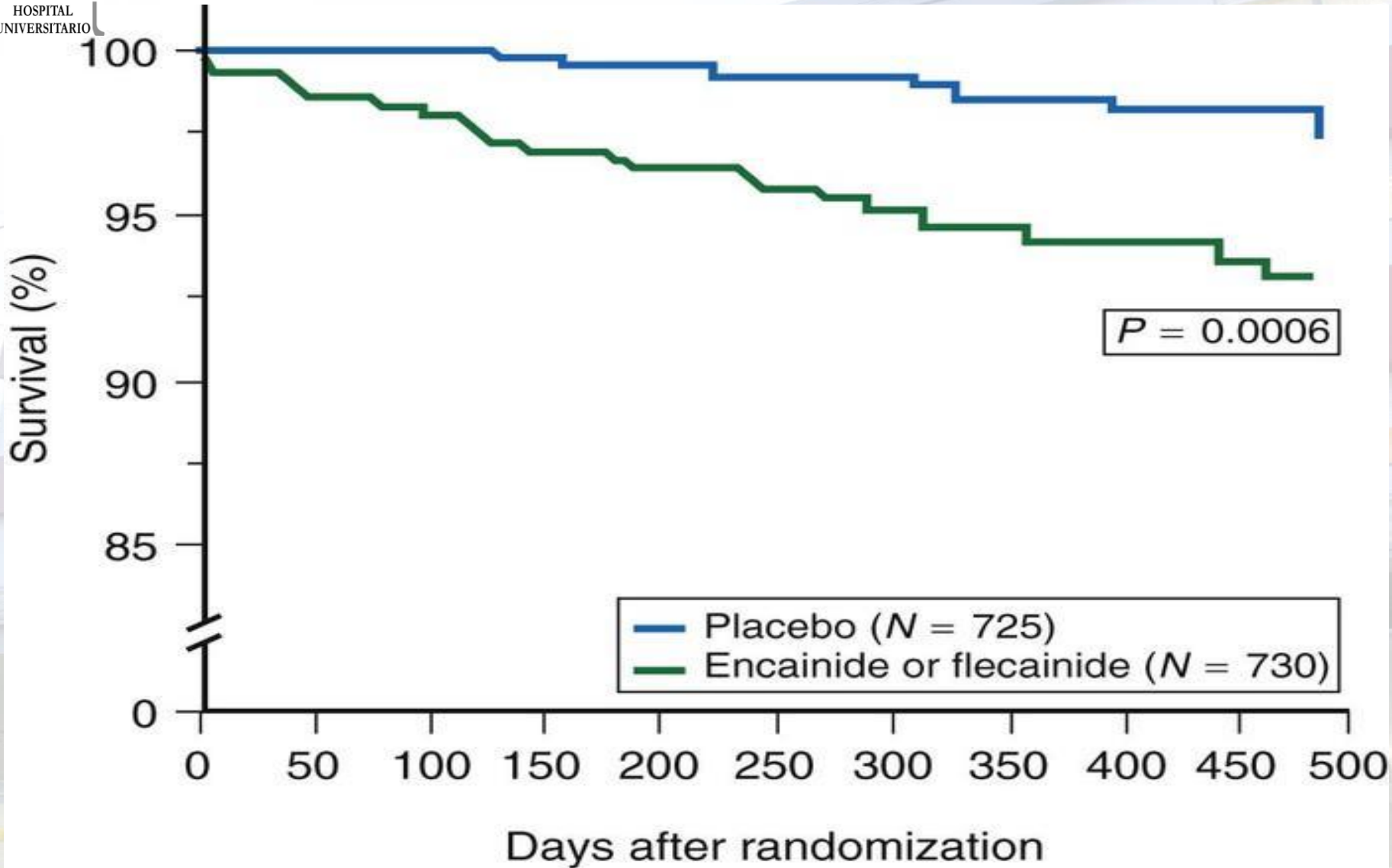


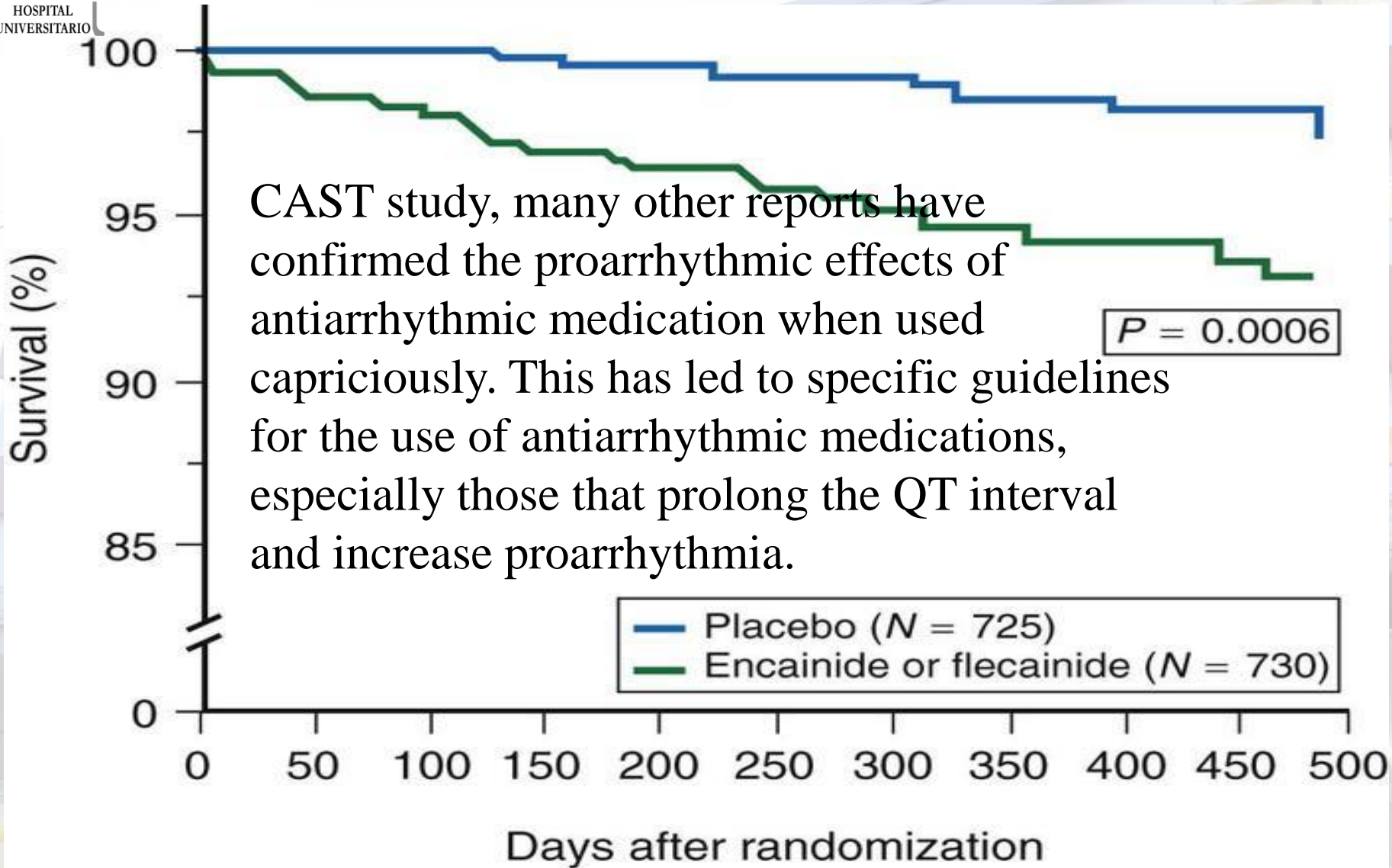
# *Ensayo de supresión de la arritmia cardiaca (CAST), 1989*

(Cardíaca Arrhythmia Suppression Trial)

- **Aumentan la muerte súbita asociada a fibrilación ventricular tras infarto.** Sólo se recomienda su uso en taquicardias ventriculares de alto riesgo

Son los fármacos con mayor  
incidencia de efectos  
aritmogénicos





CAST study, many other reports have confirmed the proarrhythmic effects of antiarrhythmic medication when used capriciously. This has led to specific guidelines for the use of antiarrhythmic medications, especially those that prolong the QT interval and increase proarrhythmia.

# Contraindicaciones flecainida

Infarto de miocardio (agudo o no), salvo en caso de taquicardia ventricular con riesgo vital.

Insuficiencia cardíaca. Bloqueo AV de 2º o 3º grado.

Bloqueo bifascicular (bloqueo de rama derecha más hemibloqueo izquierdo). Enfermedad del nódulo sinusal. Embarazo. Lactancia. Niños y adolescentes menores de 15 años.

# PROPAFENONA

**Propafenona 150 mg**

**.Extrasístoles ventriculares**

**Taquicardia ventricular**

**Fibrilación ventricular**

**Impregnación: 150 mg cada 6 a 8 horas durante 7 días.**

**Mantenimiento: 150 a 300 mg cada 8 horas.**

**Generalidades: Bloquea la corriente de entrada de sodio en la célula cardiaca, disminuyendo la automaticidad y velocidad de conducción cardiaca.**

**Riesgo en el Embarazo C**

**Efectos adversos: Anorexia, nausea, mareo, visión borrosa, hipotensión y bloqueo aurícula ventricular.**

**Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardiaca y obstrucción pulmonar graves.**

**Interacciones: Aumenta los niveles plasmáticos de digitalices, warfarina y betabloqueadores**

# Propafenona

## ○ Utilización Terapéutica:

- Extrasístoles ventriculares.
- Fibrilación auricular.

## ○ Interacciones:

- Con otros antiarrítmicos.
- Aumentan la probabilidad de toxicidad digitálica.
- Cimetidina y quinidina aumentan sus efectos.

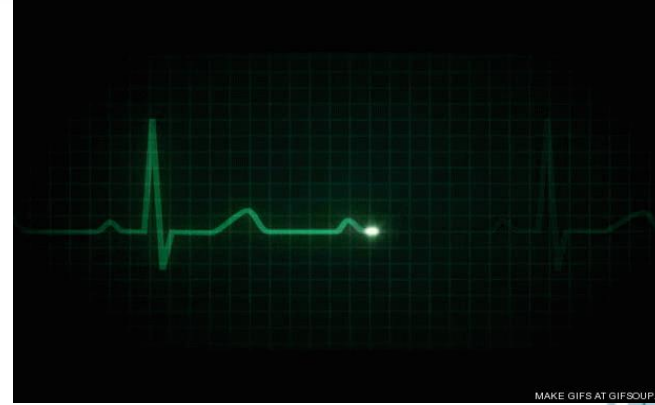
## ○ Efectos Adversos:

- Efectos sobre el SNC.
- Hipotensión, bradicardia
- Disminuyen la contractilidad cardiaca (ICC).
- Broncoespasmo (propafenona).





# PROPAFENONA IC



- ▶ Puede inhibir corrientes de salida de  $K^+$ , de  $Ca^+$ , y bloquear los receptores b-adrenérgicos.
- ▶ Suprime el automatismo del sistema de His-Purkinje, el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos o tardíos.
- ▶ Cronotrópico negativo.
- ▶ Prolonga los periodos refractarios en la aurícula, nodo AV y ventrículos y en las vías accesorias (WPW).

# PROPAFENONA

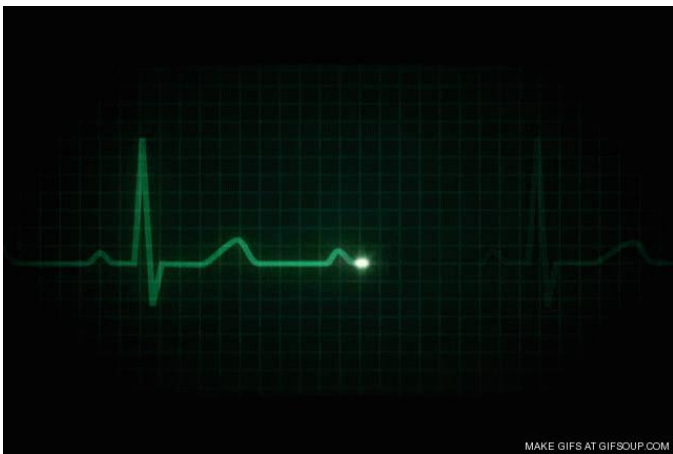
INDICACIONES	presentación
<ul style="list-style-type: none"><li>• Arritmias. S.v: ptes con sdr wolff-parkinson-white</li><li>• A.V de riesgo vital</li></ul>	Ampolla de 20 ml (3,5mg/ml) Comprimidos 150 mg- 300mg

## Farmacodinamia

↓ La Vel de ascenso del potencial de acción, disminuyendo conducción del impulso (efecto dromotropico negativo).

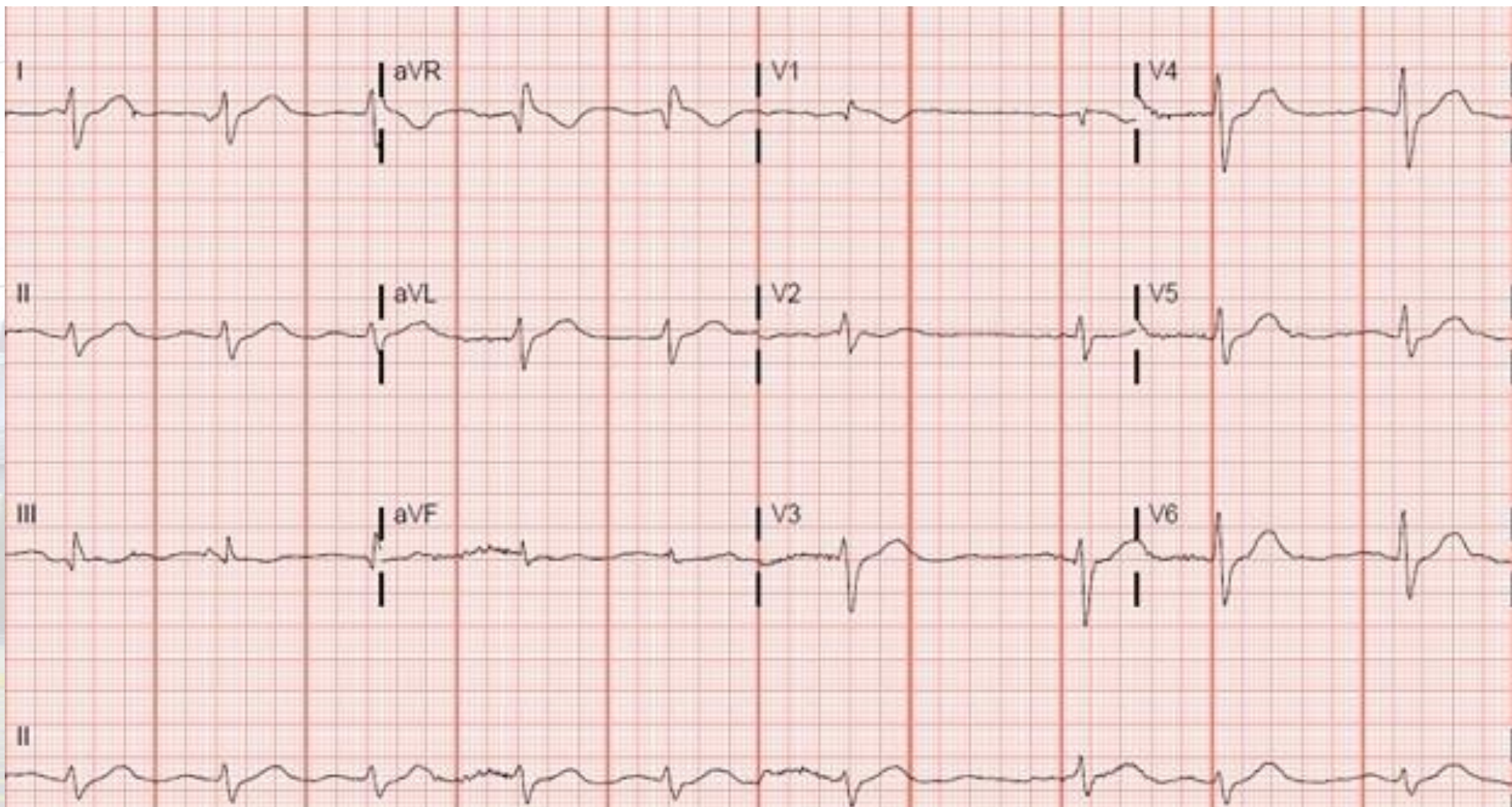
Prolonga los periodos refractarios en la aurícula, nodo AV y los ventrículos.

## Propafenona 1c



- Su asociación con antiarrítmicos del grupo IA aumenta la incidencia de arritmias cardíacas y, con digoxina, la incidencia de bradicardia y bloqueo AV.
- Aumenta los niveles plasmáticos de anticoagulantes orales, digoxina y metoprolol, mientras que la cimetidina aumenta los de propafenona.

# TOXICIDAD POR PROPAFENONA



# Grupo II



# CLASIFICACION DE LOS ANTIARRITMICOS

## Clase I:

Bloqueadon los canales de Na<sup>+</sup>:

### IA:

Quinidina

Disopiramida

Procainamida

r-intermedia

### IB

Lidocaina

Fenitoina

Tocainida

r-rápida

### IC

Propafenona

Mexiletina

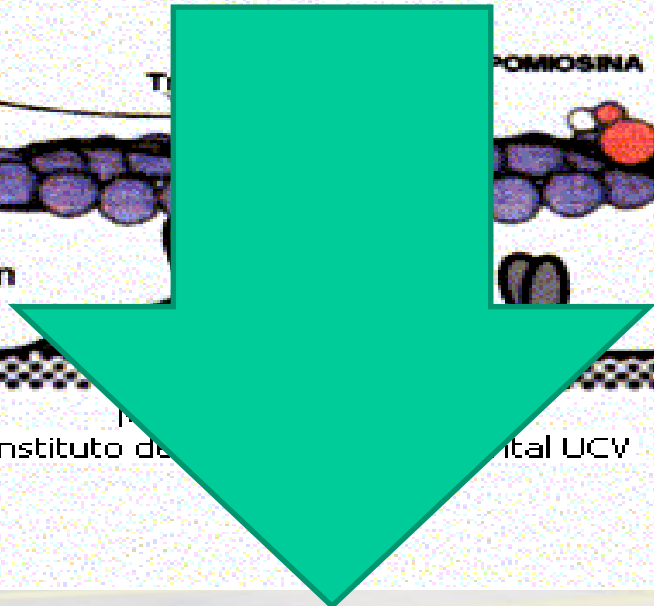
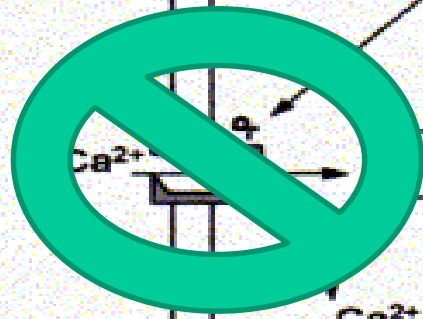
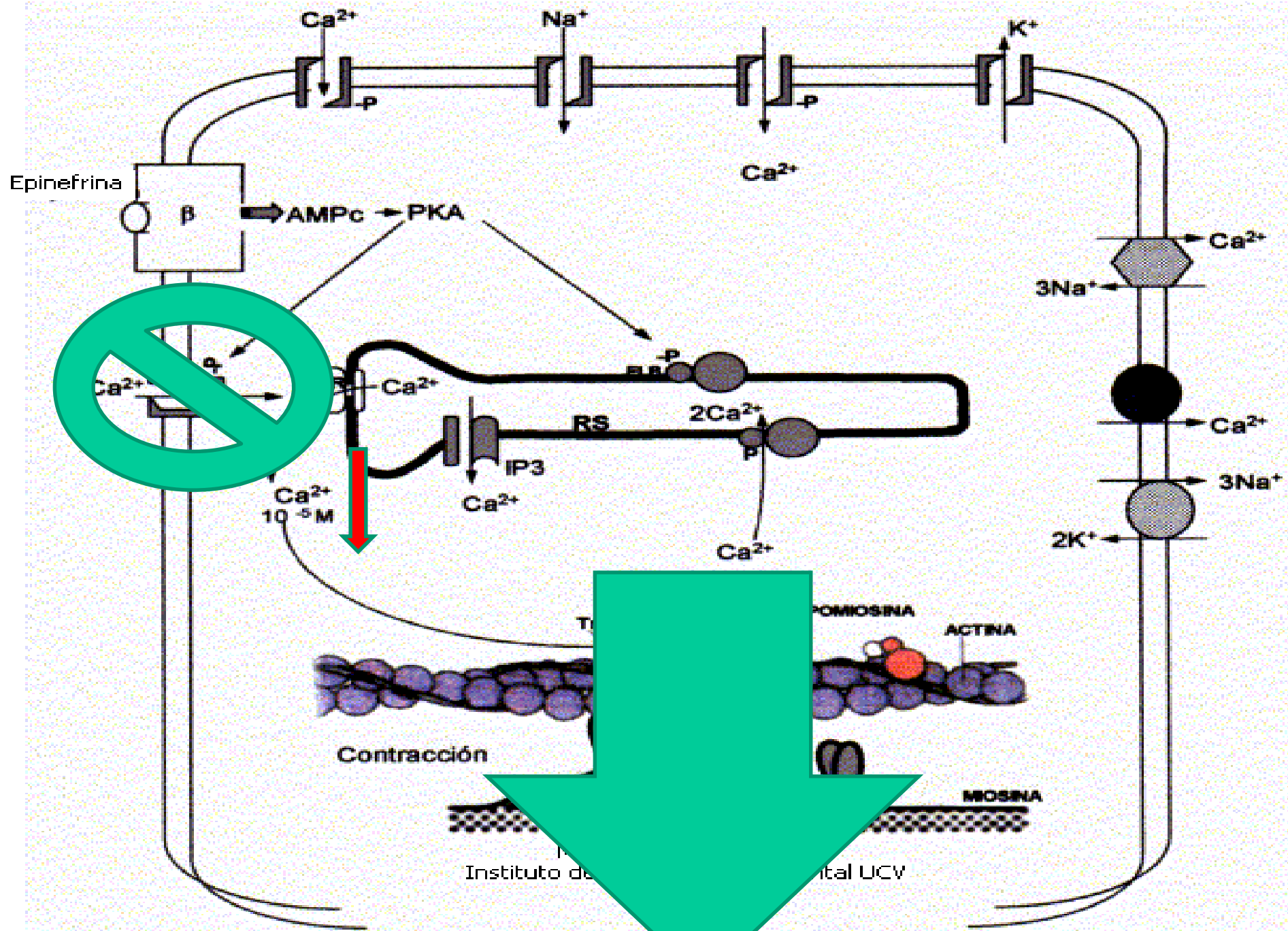
Flecainida

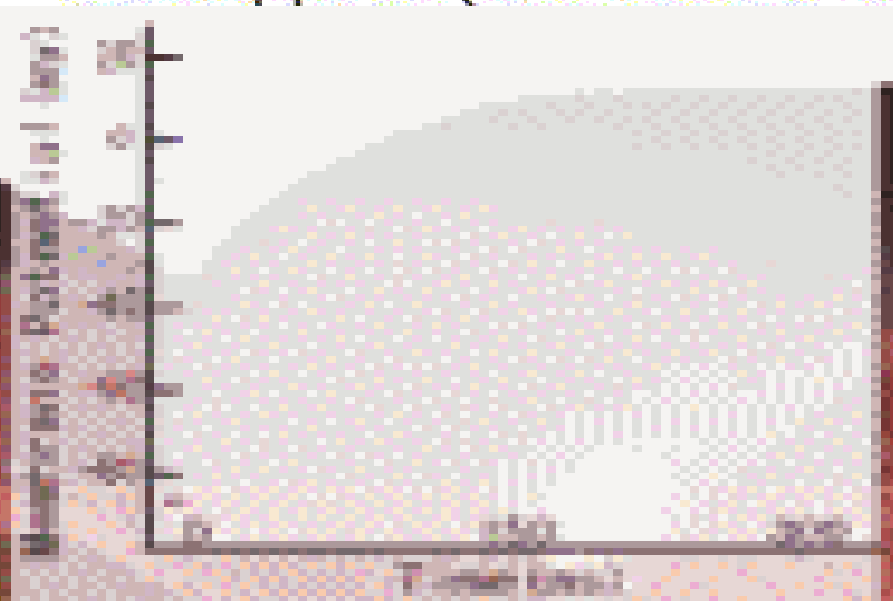
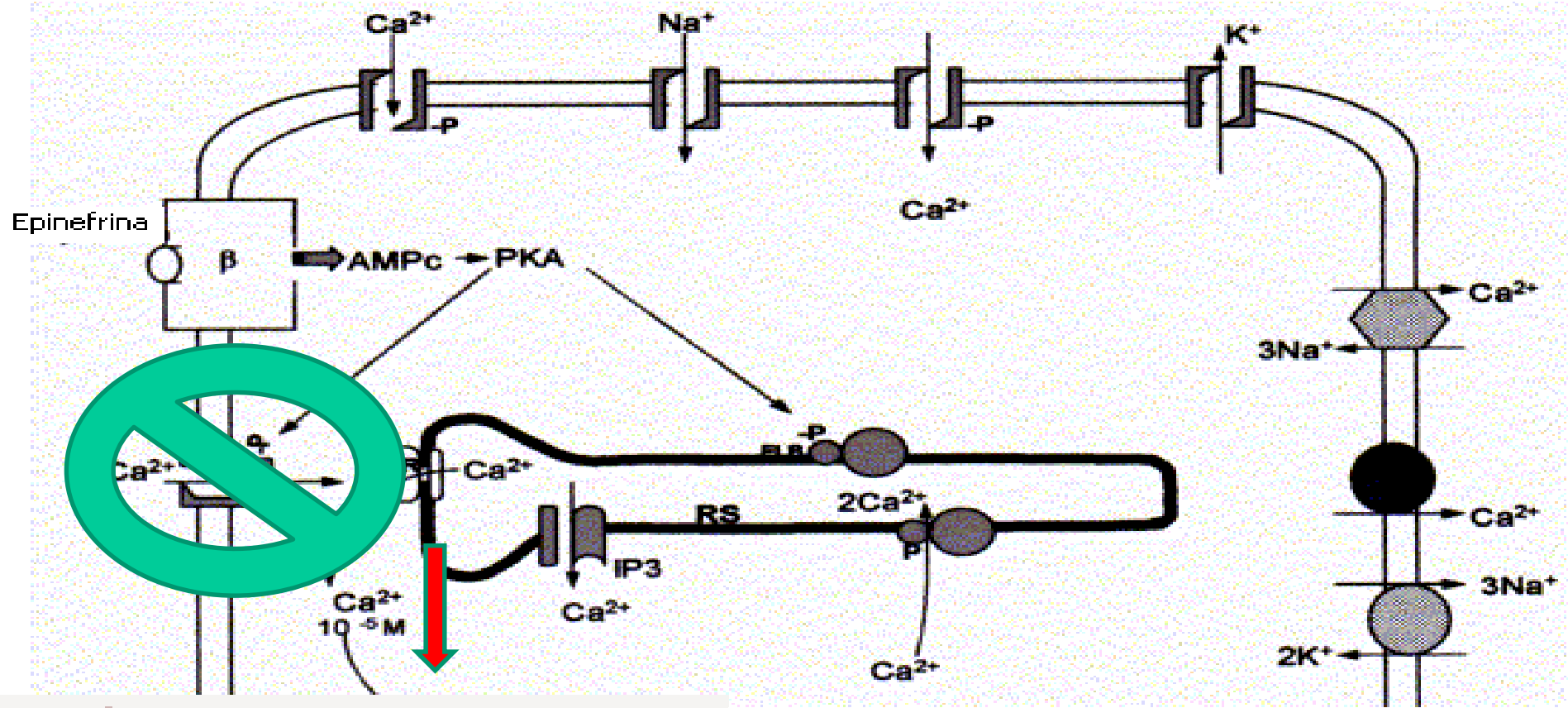
Encainida

r-lenta

## Clase II:

Drogas Bloqueadoras de los receptores Beta





HIPERPOLARIZA LA  
 CELULA  
 MIOCARDICA  
 REDUCIENDO LAS CARGAS  
 POSITIVAS  
 INTRA CELULRALES





**MAS TIEMPO  
 MENOS CALCIO  
 ESTABILIDAD DE  
 MEMBRANA**

MSc Alfonso PC, 2003  
 Instituto de Medicina Experimental UCV

## + Betabloqueantes



TABLA 3. Clasificación de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos

$\beta_1 + \beta_2$	$\beta_1$	$\beta + \alpha_1$
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alprenolol*</li><li>• Carteolol*</li><li>• Nadolol</li><li>• Oxprenolol*</li><li>• Propranolol</li><li>• Timolol</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Atenolol</li><li>• Bisoprolol</li><li>• Celiprolol</li><li>• Esmolol</li><li>• Metoprolol</li><li>• Nebivolol</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carvedilol</li><li>• Labetalol</li></ul>

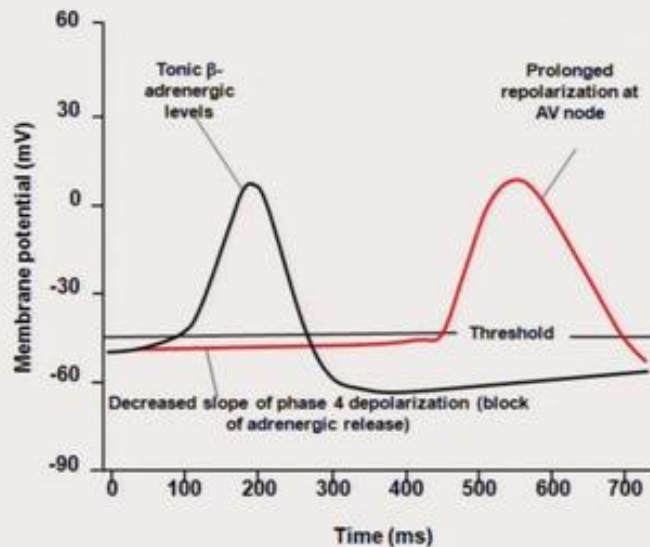
\* Presentan actividad simpaticomimética intrínseca

¿Como modifican  
el potencial de  
acción?



# Class II Antiarrhythmics

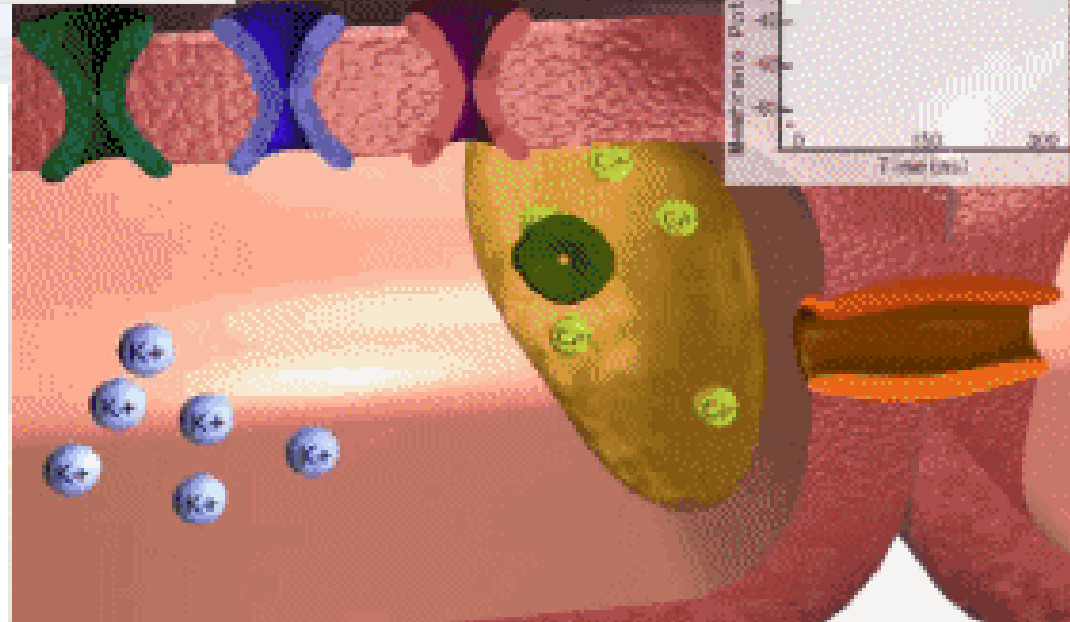
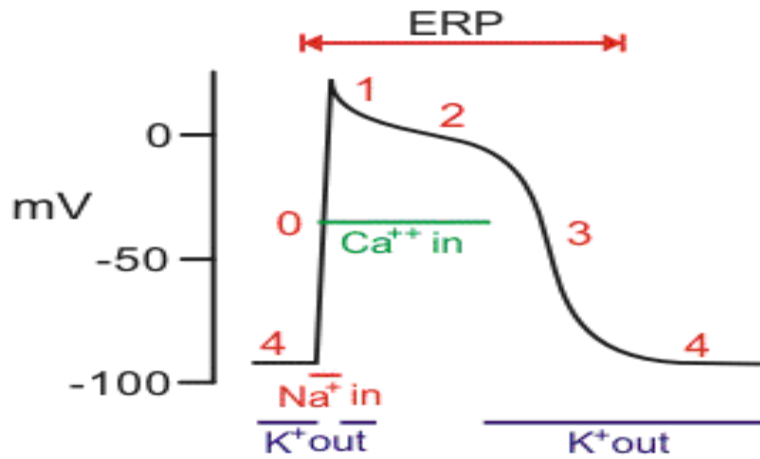
$\beta$ -blockers



- a) prolongan la DPA y PR ventriculares
- b) Deprimen la excitabilidad y la velocidad de conducción y aumentan el umbral de fibrilación auricular
- c) Suprimen los PA,  $Ca^{2+}$  dependientes provocados por catecolaminas (que favorecen la reentrada).
- d) Suprimen la hipopotasemia por catecolaminas en la fase temprana del IM (que potencia la aparición de arritmias).

66

Fast-Response Action Potential (e.g., ventricular myocyte)



# Carvedilol y Metoprolol

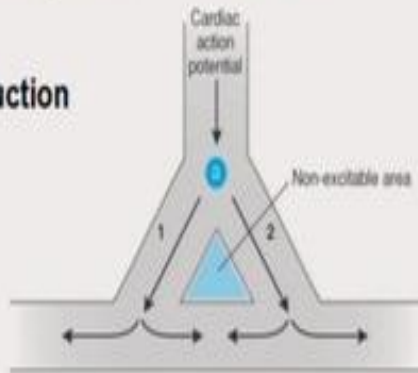
Fármaco	Biodisponibilidad	Metabolismo del primer paso	Vida media	Unión a proteínas	Volume n de distribución	pKa	Eliminación
Carvedilol	25 – 30%	si	7 – 10 hrs	95%	2 L/kg	7,6	Biliar
Metoprolol	40%	Si	3 – 4 hrs	5 – 10%	3,2 _ 5,6 L/kg	9,5	Renal

Carvedilol: La concentración plasmática pico después de su administración oral se alcanza en 1-2 horas. La concentración del enantiómero R(+) es aproximadamente tres veces superior a la del enantiómero S(-).

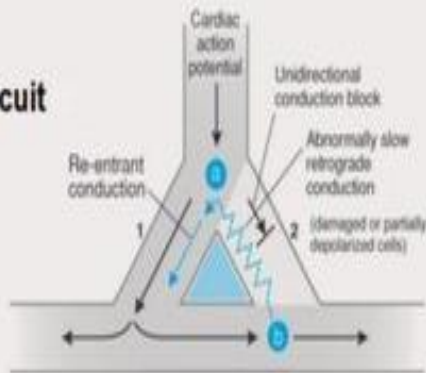
# Re-entrant Circuits

## Abnormalities in Impulse Conduction

Normal Conduction



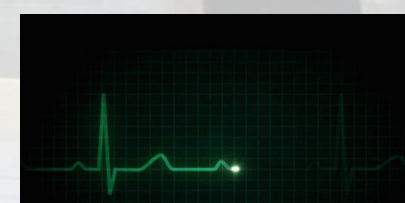
Re-entrant Circuit

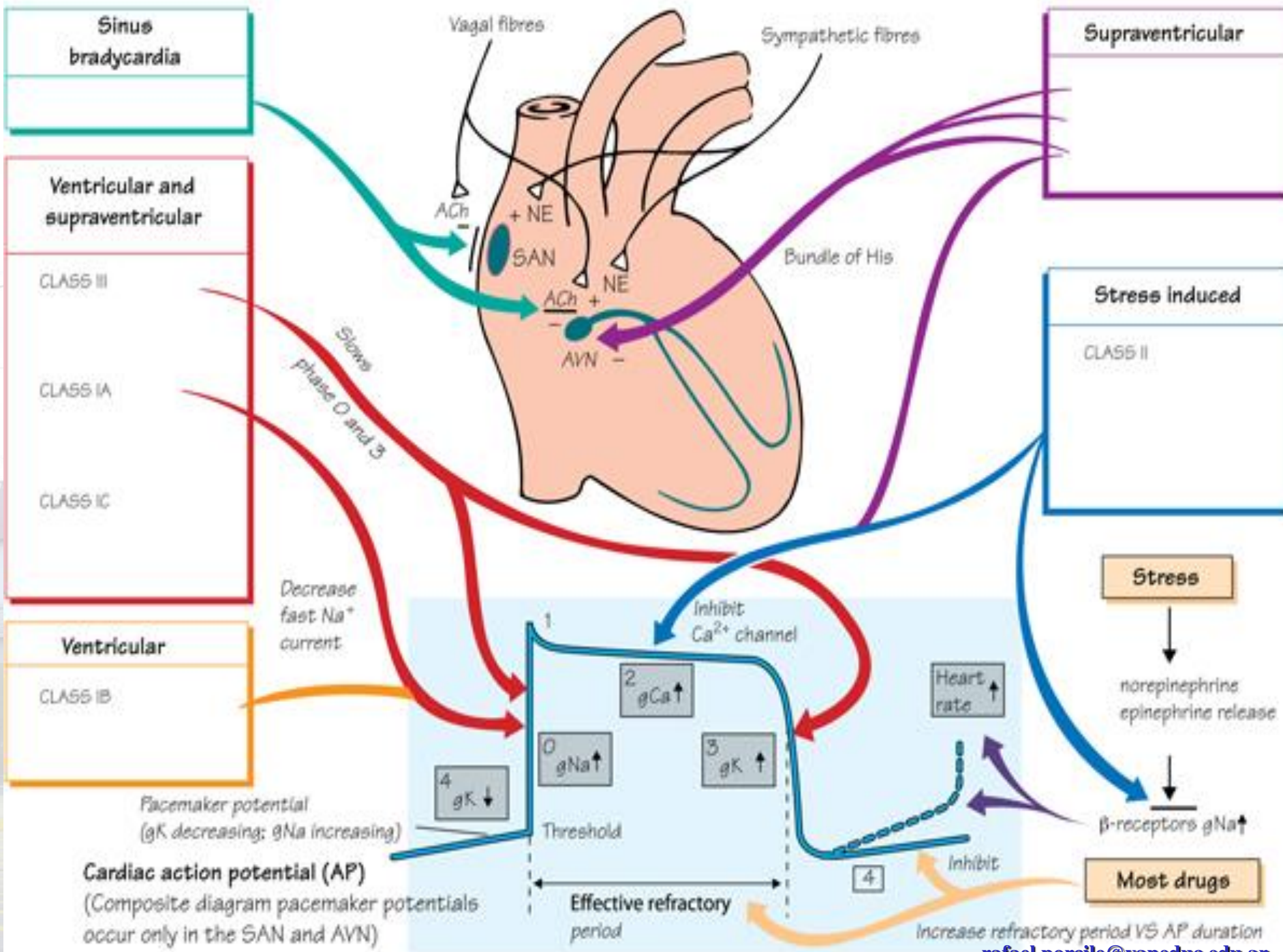


quinidina (Ia)  
propranolol (II)  
amiodarona (III)

Incrementan el periodo refractario  
y enlentecen la velocidad de conducción convirtiendo el área de bloqueo unidireccional en bidireccional

# FIBROSIS





BMJ. 1999 Jun  
26;318(7200):1730-7.

**Beta Blockade after myocardial  
infarction: systematic review  
and meta regression analysis**



# Drogas que impactan sobre la muerte de causa arrítmica .

	<b>Clinical condition</b>	<b>Arrhythmic mortality reduction</b>	<b>Cardiovascular mortality reduction</b>	<b>All-cause mortality reduction</b>
<b>Beta-blockers</b>	<b>Post MI, CHF</b>	<b>++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>
<b>Amiodarone</b>	<b>Post MI</b>	<b>+</b>	<b>Neutral</b>	<b>Neutral</b>
<b>ACE-I/ARB</b>	<b>Post MI, CHF</b>	<b>+</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>
<b>MRB</b>	<b>CHF, post MI</b>	<b>+</b>	<b>++</b>	<b>++</b>
<b>Statins</b>	<b>CAD</b>	<b>+</b>	<b>++</b>	<b>++</b>
<b>Fish oil</b>	<b>CAD, CHF</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

**TABLA 1**  
**Propiedades de los bloqueantes betaadrenérgicos**

	BLOQUEO $\beta_1$	BLOQUEO $\beta_2$	BLOQUEO $\alpha$	EFFECTO VD
Metoprolol	++	0	0	0
Bisoprolol	++	0	0	0
Nebivolol	+++	0	0	+
Bucindolol	++	+	$\pm$	+
Carvedilol	++	+	+	++

VD: vasodilatador.

# β-Blocker Therapy in Heart Failure

## Scientific Review

JoAnne Micale Foody, MD

Michael H. Farrell, MD

Harlan M. Krumholz, MD

# JAMA®

The Journal of the American Medical Association

CIBIS II, <sup>5</sup> 1999		US Carvedilol, <sup>8</sup> 1996		COPERNICUS, <sup>95</sup> 2001		BEST, <sup>96</sup> 2001	
Placebo (n = 1224)	Bisoprolol (n = 1222)	Placebo (n = 398)	Carvedilol (n = 696)	Placebo (n = 1133)	Carvedilol (n = 1156)	Placebo (n = 1354)	Bucindolol (n = 1354)
61	61	58	58	63	63	60	60
80	80	76	77	80	79	77	79
25	25	22	23	20	20	23	23
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	52	54	0	0	0	0
83	83	44	44	0	0	92	92
17	17	3	3	100	100	8	8
1.25		3.125 or 6.35		3.125		3	
10		50-100		50		100 (<75 kg), 200 (≥75 kg)	
None		2 weeks		None		None	
Mortality		Mortality, exercise tolerance, quality of life, progression of disease		Mortality, combined death and hospitalization		Mortality	
17	12	8	3	19	11	33	30
34		65		35		10 (NS)	
Significant reduction in primary end point of all-cause mortality with bisoprolol. Greatest reduction in sudden death. No benefit in death from pump failure.		Significant reduction in all-cause mortality with carvedilol. Stopped early because of mortality benefit. No effect on exercise tolerance or quality of life.		Significant reduction in primary and secondary end points in patients with severe heart failure with carvedilol		No significant mortality benefit with bucindolol	

*Foody JA JAMA 2002*

[rafael.porcile@vaneduc.edu.ar](mailto:rafael.porcile@vaneduc.edu.ar)

# B bloqueantes en insuficiencia cardíaca

	<b>BISOPROLOL</b>	<b>METOPROLOL*</b>	<b>CARVEDILOL</b>	<b>NEVIBOLOL</b>
<b>Principal ensayo</b>	<b>CIBIS-II</b>	<b>MERIT-HF</b>	<b>COPERNICUS</b>	<b>SENIORS</b>
<b>Población (n)</b>	n= 2.647	n=3.991	n= 2.289	n= 2.128
<b>Edad media</b>	61	64	63	76
<b>% mujeres</b>	19	23	21	38
<b>FEVI media (%)</b>	28	28	20	36
<b>Eficacia del fármaco (CI 95%)</b>	0,66 (0,54-0,81)	0,66 (0,53-0,81)	0,65 (0,52-0,81)	0,88 (0,71-1,08)

\*Formulación de liberación modificada.

## Betabloqueantes post IAM: revisión sistemática y metanálisis

