

Muerte súbita cardíaca por drogas proarrítmicas

Para el

Simposio Virtual sobre Muerte Súbita Cardíaca

Sociedad Internacional de Holter y Electrocardiología No Invasiva (ISHNE)

Octubre 2006

Michael H. Lehmann, MD

Profesor Clínico de Medicina Interna

Director, Laboratorio de Electrocardiografía

University of Michigan School of Medicine

1500 E. Medical Center Dr., L3118 Women's Hospital

Ann Arbor, MI 48109-0273

Email: lehmann@umich.edu

Tel: 734 615-4907

Fax 734 615-3025

La posibilidad de evento terminal inducido por drogas siempre debe tenerse presente cuando se trata de determinar la etiología de muerte súbita cardíaca abortada (MSC). Entre los mecanismos potenciales se encuentran la toxicidad cardíaca mecánica o eléctrica aguda de sobredosis de droga, o precipitación de isquemia miocárdica aguda o infarto por drogas recreacionales (por ej.: cocaína y anfetaminas). Este artículo se enfoca por el contrario, en los mecanismos de MSC que resultan de "drogas proarrítmicas", es decir arritmias cardíacas desencadenadas por medicamentos administrados en dosis terapéuticas. El trastorno rítmico terminal en la MSC de drogas proarrítmicas es con mayor frecuencia la taquiarritmia ventricular, pero puede ser bradiarritmia.

Causas de MSC por drogas proarrítmicas (Tabla)

La Torsade de pointes (TdP) es el paradigma para la proarritmia causada por drogas que resulta en MSC taquiarrítmica ventricular. Se caracteriza por taquicardia ventricular polimórfica (TVP) de duración variable que puede degenerar en fibrilación ventricular (FV). La TdP parece iniciarse por post-despolarizaciones precoces¹ y se origina en el contexto de repolarización prolongada – que se manifiesta en el ECG por prolongación QT, con QTc típicamente $\geq 0,50$ seg^{2,3}. Tal prolongación QT puede ocurrir en respuesta a una gran variedad de drogas cardíacas y no cardíacas^{3,4}, que tienen en común la capacidad de ligar y por lo tanto, bloquear el canal iónico cardíaco *HERG* (responsable por el componente rápido de la corriente lenta rectificadora de salida de potasio)⁵. Hasta esta década, los agentes antiarrítmicos como la quinidina³, probablemente eran las drogas culpables con mayor frecuencia. El potencial de TdP de degenerar en FV es atestiguado por la observación de que el 25% de los pacientes que desarrollan TdP con la droga antiarrítmica que prolonga QT, *d,l*-sotalol, requieren desfibrilación para ser resucitados⁶. Aunque la TdP asociada con drogas antiarrítmicas ocurre típicamente dentro de los primeros días de la administración de la droga o con el aumento de la dosis⁶, el desarrollo de esta taquiarritmia ventricular potencialmente letal también puede ocurrir meses o incluso años después^{4,7}, generalmente con la introducción de un factor adicional de predisposición (ver más adelante). Con una mayor conciencia actual del riesgo de TdP, FV⁸ y MSC⁹ asociadas con agentes

antiarrítmicos que prolongan QT –que llevan a una declinación y mucha mayor precaución en su uso (por ejemplo, la necesidad de monitoreo intrahospitalario durante el inicio de la droga¹⁰)- los medicamentos *no cardíacos* que prolongan QT (ver www.qtdrugs.org) están emergiendo como los culpables predominantes de TdP relacionada con drogas. Tal mecanismo de MSC es sugerido por estudios basados en la comunidad que han documentado un riesgo estadísticamente aumentado de MSC en universos de pacientes expuestos a eritromicina (especialmente en asociación con drogas que inhiben su metabolismo) y ciertos agentes psicotrópicos¹¹⁻¹³. Debe observarse sin embargo, que la incidencia *absoluta* de TdP y MSC con medicamentos no antiarrítmicos capaces de prolongar el intervalo QT es extremadamente baja¹⁴.

Hay una infinidad de factores de riesgo conocidos que pueden promover la ocurrencia de TdP en pacientes tratados con drogas que prolongan QT, bajo el principio unificador de que estos factores de predisposición pueden reducir la "reserva de repolarización"; es decir, las corrientes agregadas de salida compensatorias que tenderían a oponerse a la prolongación del potencial de acción y en consecuencia, "defender" contra el desarrollo de TdP¹⁵. En relación con prácticamente todas las drogas conocidas que prolongan el intervalo QT, hay una preponderancia femenina entre los casos informados de TdP^{3,4}. Además, en la extensa experiencia clínica con *d,l*-sotalol, se descubrió que las mujeres tenían un riesgo aumentado 2 y 3 veces de TdP durante exposición a la droga, incluso luego de corrección de otros factores de riesgo⁶. Un mecanismo hormonal gonadal parece subyacer a esta disparidad de género, con un papel "protector" androgénico más en evidencia que la "vulnerabilidad" estrogénica^{6,16}. El remodelado electrofisiológico que acompaña a la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca puede resultar en prolongación del potencial de acción¹⁷⁻¹⁹ que a su vez, puede predisponer una mayor prolongación QT y TdP en respuesta a exposición a drogas que prolongan QT^{6,10,20}. Se espera una predisposición similar de TdP en pacientes con enfermedad hepática avanzada, una causa subestimada de prolongación QT significativa que no es atribuible a anomalías electrolíticas y que retrocede luego de trasplante hepático²¹⁻²³. La propensión a TdP también puede aumentar en contextos de bradicardia (dada la tendencia de QT a prolongarse

mientras la frecuencia cardíaca disminuye) y anomalías electrolíticas, especialmente hipocalcemia e hipomagnesemia^{3,24-26}. Una prolongación QT excesiva, que predispone TdP, puede ocurrir con ciertas drogas a causa de la inhibición de su metabolismo por medicamentos administrados concomitantemente^{1,4}. Algunos pacientes que desarrollan TdP inducida por drogas pueden tener síndrome de QT prolongado no reconocido, abiertamente congénito o de baja penetrancia ("forme fruste"), que puede ser el resultado de una variedad de canalopatías iónicas cardíacas, fundamentalmente las que involucran componentes lentos y rápidos de corrientes lentas rectificadoras de potasio²⁷; además, se están comenzando a identificar polimorfismos en algunos genes LQT que pueden predisponer prolongación QT exagerada y TdP en respuesta a drogas culpables^{15,27,28}.

Un mecanismo diferente de MSC proarrítmica por drogas puede surgir en pacientes con cardiopatía estructural que presentan circuitos potenciales de TV reentrante que comúnmente pueden no ser capaces de soportar más de uno a varios ciclos sucesivos de reentrada antes de que el frente de onda en avance encuentre tejido refractario, evitando de este modo la perpetuación de la taquicardia (de manera que se generan sólo uno o unos pocos complejos ventriculares [TV no sostenida] prematuros consecutivos). Sin embargo, en el contexto de drogas antiarrítmicas que pueden tener un efecto relativo de enlentecimiento en el frente de onda circulante –por ej. agentes clase IC como la flecainida y la propafenona, o clase IA como la quinidina, procainamida o disopiramida- puede ocurrir un retardo de tiempo lo suficientemente justo para que la "cola" refractaria permanezca siempre delante del frente de onda en avance. El resultado es una conversión inducida por drogas de TV no sostenida a sostenida²⁹⁻³¹, que puede de ser lo suficientemente rápida, causar paro cardíaco directa o indirectamente (vía degeneración a FV). Se cree que la función sistólica deteriorada del ventrículo izquierdo es un factor de riesgo para la proarritmia de taquiarritmias ventriculares asociada con clase IC^{32,33}.

Especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica con infarto previo de miocardio (IM), sin importar si se sabía de TV no sostenida preexistente, se ha demostrado en ensayos clínicos a gran escala que la administración de ciertos agentes antiarrítmicos, especialmente drogas clase IC,

predispone una incidencia aumentada de MSC en comparación con placebo^{34,35}. Este tipo de mecanismo proarrítmico farmacológico, predicado en base a un sustrato reentrante asociado con IM, se ha replicado experimentalmente³⁶. No resulta claro si es probable que la proarritmia ventricular relacionada con clase IC también ocurra en pacientes con coronariopatía que *carecen* de IM previo; sin embargo, dado que estos individuos siempre presentan el potencial de desarrollar IM, el uso de agentes antiarrítmicos clase IC debe evitarse siempre en pacientes con cardiopatía isquémica – sin importar la presencia o ausencia de IM previo³⁷. Mientras que la HVI se identifica mejor como factor de riesgo en la proarritmia (TdP) en asociación con drogas que prolongan QT, también hay cierta preocupación de que las drogas antiarrítmicas clase IC puedan ser proarrítmicas (TV o FV) en individuos con HVI³⁷.

En pacientes con cardiodesfibriladores implantables (CDI) instalados por taquiarritmias ventriculares sostenidas documentadas o anticipadas, ciertas drogas antiarrítmicas (especialmente agentes antiarrítmicos clase IC) pueden actuar para elevar el umbral de desfibrilación del miocardio^{38,39}, de este modo frustrando potencialmente el efecto protector de la descarga CDI durante evento de FV. Este fenómeno, que puede resultar en MSC a pesar de la terapia de dispositivo, fue más notable en el inicio de la era CDI, con dispositivos que aplicaban pulsos *monofásicos*; en la era actual de formas de onda CDI *bifásicas* más eficientes, la elevación del umbral de desfibrilación relacionado con drogas puede ser una preocupación clínica menos, por lo menos con respecto a la administración de amiodarona⁴⁰.

En el raro contexto de síndrome de Brugada conocido, no reconocido o latente, caracterizado por supradesnivel ST precordial derecho (típicamente con inversión de onda T asociada) y susceptibilidad potencial a TVP/FV, éste puede precipitarse por la administración de ciertas drogas antiarrítmicas que bloquean el canal de sodio (por ej. agentes clase IC y procainamida)⁴¹.

Aunque no se ha documentado tan bien, el inicio de la TVP y FV luego de administración de aminas simpaticomiméticas (por ej. broncodilatadores) es teóricamente posible en ciertos

pacientes altamente susceptibles. Entre estos últimos se pueden incluir individuos que tienen una predisposición genética a TVP catecolaminérgica⁴² o tal vez ciertos individuos con cardiopatía isquémica severa y/o insuficiencia cardíaca congestiva avanzada, que pueden tener una gran inclinación a desarrollar taquiarritmias ventriculares.

Hasta ahora hemos discutido la proarritmia farmacológica taquiarrítmica ventricular. Sin embargo, también es posible que las drogas causen MSC mediante un mecanismo de taquiarritmia auricular preterminal. El contexto primario para este fenómeno es un paciente con aleteo auricular y respuesta ventricular asociada 2:1. Cuando a tal paciente se le administran agentes antiarrítmicos que enlentecen la conducción del frente de onda del aleteo auricular (típicamente drogas clase IC, pero también potencialmente drogas clase IA como la quinidina o la procainamida), la frecuencia relativamente reducida de entrada al nodo aurículoventricular, especialmente en combinación con tono simpático aumentado (por ej. al levantarse) o con acción farmacológica vagolítica concomitante (como puede ocurrir con la quinidina), puede permitir al nodo aurículoventricular conducir de modo 1:1⁴³⁻⁴⁵. De esta manera puede surgir una situación en que la frecuencia de aleteo auricular disminuye de, digamos, 300 lpm, con conducción asociada 2:1; es decir frecuencia ventricular de 150 lpm –pre-droga- hasta frecuencia de aleteo de 250 lpm pero ahora con conducción 1:1 –post-droga- de manera que la frecuencia ventricular *aumenta* así a 250 lpm. En frecuencias tan rápidas, particularmente en individuos con algún grado de función sistólica deteriorada del ventrículo izquierdo, puede ocurrir colapso hemodinámico y/o degenerar en TV o FV, culminando en MSC.

La MSC bradiarrítmica, aunque una situación de proarritmia farmacológica mucho menos común, es ciertamente una posibilidad teórica que hay que anticipar, y en consecuencia, evitar en pacientes potencialmente susceptibles. Los últimos incluirían individuos con síndrome de seno enfermo que pueden desarrollar paro sinusal y asístole por exposición a drogas que pueden deprimir la automaticidad del nodo sinusal (por ej. bloqueantes del canal de calcio, beta bloqueantes, agentes simpaticolíticos, amiodarona y drogas clase IC^{46,47}).

En forma análoga, las drogas que pueden deprimir el sistema de conducción His-Purkinje (por ej. agentes antiarrítmicos clase IC o IA) pueden precipitar bloqueo cardíaco completo y potencialmente asístole, en pacientes con enfermedad extensa preexistente del sistema de conducción (por ej. bloqueo bifascicular o bloqueo de rama alternante)⁴⁸.

Evitar MSC proarrítmica farmacológica

La toma de conciencia sobre el fenómeno de la MSC proarrítmica farmacológica le permite al médico tomar medidas para minimizar su ocurrencia. En la era CDI precedente, precisamente por la preocupación sobre la MSC proarrítmica farmacológica (y a la luz de la ventaja en la sobrevida demostrada por la terapia de dispositivo), es mucho menos probable que se empleen agentes antiarrítmicos como terapia primaria en pacientes en riesgo de taquiarritmias ventriculares peligrosas para la vida. Si la medicación es verdaderamente necesaria para suprimir la taquiarritmia ventricular en tales pacientes, es más seguro administrar la droga antiarrítmica *luego* de implante de CDI.

La situación más común para el uso de medicamentos antiarrítmicos supresores en la actualidad, son los pacientes con fibrilación o aleteo auricular, que pueden incitar el uso de agentes clase IC o que prolongan QT. La prolongación QT basal preexistente ($QTc > 0,45$ seg en hombres, y $> 0,46$ seg en mujeres, suponiendo que la duración QRS es normal)⁴⁹ debe considerarse una contraindicación para la administración de drogas que prolongan QT (excepto tal vez, la amiodarona en casos seleccionados). El uso de tales drogas está absolutamente contraindicado en pacientes con sospecha de síndrome de QT prolongado congénito (incluyendo portadores genéticos asintomáticos), sin importar la duración de QTc. La familiaridad con los factores de riesgo de TdP puede ayudar a evitar la administración de drogas que prolongan QT en otros contextos clínicos adversos. Si tales medicamentos antiarrítmicos son considerados necesarios – especialmente en pacientes en mayor riesgo (por ej. mujeres y pacientes con estados patológicos con "tendencia a TdP" [Tabla])- una cierta cantidad de precauciones son necesarias para ayudar a evitar TdP/MSI inducida por drogas, incluyendo: ajustes de dosis que toman en cuenta la

disposición de la droga (por ej. función renal, en el caso de la dofetilida¹⁰); observación de cerca y monitoreo electrocardiográfico (QTc) durante el inicio de la administración de la droga o cuando se aumenta la dosis; asegurar los niveles normales de potasio sérico y magnesio durante el tratamiento (especialmente en pacientes con diuréticos⁵⁰); y evitar toda droga concomitante que prolongue QT (incluyendo la educación de los pacientes sobre listas disponibles, por ej. www.qtdrugs.org) o medicamentos que interactúen metabólicamente en forma adversa y que puedan profundizar la prolongación QT.

La amiodarona y la dofetilida (la última administrada en condiciones muy cuidadosamente controladas¹⁰) son los agentes preferidos cuando las drogas que prolongan QT se contemplan para la supresión de fibrilación o aleteo auricular en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, especialmente aquellos con el estigma de insuficiencia cardíaca³⁷.

Las recientemente publicadas guías clínicas ACC/AHA/ESC³⁷ para el tratamiento de fibrilación o aleteo auricular recomiendan no usar nunca agentes antiarrítmicos clase IC en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o HVI "sustancial" (por ej. grosor de pared VI \geq 1,4 mm en ecocardiografía). Para los implantados con CDI que reciben drogas antiarrítmicas para la supresión de aleteo/fibrilación auricular o para evitar descargas excesivas desencadenadas por TV/FV, puede existir la necesidad en pacientes seleccionados de reevaluar el umbral de desfibrilación luego de introducir amiodarona (y definitivamente en la situación relativamente menos probable de uso de drogas antiarrítmicas clase IC^{38,39}). Las drogas antiarrítmicas clase IC e IA se evitan mejor en casos de síndrome de Brugada; y las aminas simpaticomiméticas no deben administrarse a individuos con TVP catecolaminérgica. Asegurar un bloqueo nodal AV adecuado, espontáneo o facilitado por drogas (respuesta ventricular de 4:1 o al menos 3:1) durante el aleteo auricular, *antes* del inicio de drogas antiarrítmicas clase IC o IA³⁷, puede evitar en gran medida el desarrollo de respuesta ventricular 1:1 peligrosa para la vida. Finalmente tener en cuenta el síndrome de seno enfermo preexistente o enfermedad avanzada del sistema His-Purkinje ayudará a evitar la administración de drogas antiarrítmicas que tienen el potencial de causar MSC bradiarrítmica.

Referencias

1. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.
2. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, Benhorin J, Keren A, Gottlieb S, Stern S. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988;77:392-7.
3. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993;270:2590-7.
4. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs: most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine* 2003;82:282-90.
5. Sanguinetti MC, Treistani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature* 2006;440(7083):463-9.
6. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, Quart B, MacNeil DJ. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 1996;94:2535-41.
7. Oberg KC, O'Toole MF, Gallastegui JL, Bauman JL. "Late" proarrhythmia due to quinidine. *Am J Cardiol* 1994;74:192-4.
8. Minardo JD, Heger JJ, Miles WM, Zipes DP, Prystowsky EN. Clinical characteristics of patients with ventricular fibrillation during antiarrhythmic drug therapy. *N Engl J Med* 1988;319:257-62.
9. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, Friedman PL, MacNeil DJ, Pauls JF, Pitt B, Pratt CM, Schwartz PF, Veltri EP. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival with oral d-sotalol. *Lancet* 1996;348:7-12.
10. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, Agner E, Carlsen J, Videbaek J, Marchant B, Camm AJ. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 1999;341:857-65.
11. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004;351:1089-96.

12. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1161-71.
13. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:234-41.
14. Layton D, Key C, Shakir SA. Prolongation of the QT interval and cardiac arrhythmias associated with cisapride: limitations of the pharmacoepidemiological studies conducted and proposals for the futures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:31-40.
15. Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med* 2006;259:59-69.
16. Abi-Gerges N, Philp K, Pollard C, Wakefield I, Hammond TG, Valentin JP. Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to torsades de pointes. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18:139-51.
17. Xu X, Rials SJ, Wu Y, Salata JJ, Liu T, Bharucha DB, Marinchak RA, Kowey PR. Left ventricular hypertrophy decreases slowly but not rapidly activating delayed rectifier potassium currents of epicardial and endocardial myocytes in rabbits. *Circulation* 2001;103:1585-90.
18. Volders PG, Sipido KR, Vos MA, Kulcsar A, Verduyn SC, Wellens HJ. Cellular basis of biventricular hypertrophy and arrhythmogenesis in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsade de pointes. *Circulation* 1998;98:1136-47.
19. Akar FG, Wu RC, Juang GJ, Tian Y, Burysek M, DiSilvestre D, Xiong W, Armoundas AA, Tomaselli GF. Molecular mechanisms underlying K⁺ current downregulation in canine tachycardia-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:2887-96.
20. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT. 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.
21. Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, Neuberger JM. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. *Hepatology* 1996;23:1128-34.

22. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Simoni P, Contin M, Raimondo G. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998;27:28-34.
23. Baj JS, Thuluvath PJ. Prolongation of QTc interval: relationship with etiology and severity of liver disease, mortality and liver transplantation. *Liver Int* 2003;23:243-8.
24. Roden DM and Hoffman BF. Action potential prolongation and induction of abnormal automaticity by low quinidine concentrations in canine Purkinje fibers: relationship to potassium and cycle length. *Circ Res* 1985;56:857-67.
25. Kawasaki R, Machado C, Reinoehl J, Fromm B, Baga JJ, Steinman RT, Lehmann MH. Increased propensity of women to develop torsades de pointes during complete heart block. *J Cardiovasc Electrophysio* 1995;6:1032-8.
26. Eckardt L, Breithardt G, Haverkamp W. Electrophysiologic characterization of the antipsychotic drug sertindole in a rabbit heart model of torsade de piontes: low torsadogenic potential despite QT prolongation. *Pharmacol Exp Ther* 2002;300:64-71.
27. Modell SM, Lehmann MH. The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review. *Genet Med* 2006;8:143-5.
28. Priori SG and Napolitano C. Genetic defects of cardiac ion channels: the hidden substrate for torsades de pointes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:89-92.
29. Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Jackman WM, Naccarelli GV, Heger JJ, Zipes DP. Drug conversion of nonsustained ventricular tachycardia to sustained ventricular tachycardia during serial electrophysiologic studies: identification of drugs that exacerbate tachycardia and potential mechanisms. *Am Heart J* 1982;103:177-84.
30. Bhandari AK, Au PK, Rahimtoola SH. Procainamide induced sustained monomorphic ventricular tachycardia in a patient with benign premature ventricular complexes. *Can J Cardiol* 1986;2:6-9.

31. Buxton AE, Rosenthal ME, Marchlinski FE, Miller JM, Flores B, Josephson ME. Usefulness of the electrophysiology laboratory for evaluation of proarrhythmic drug response in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:835-42.
32. Morganroth J and Pratt CM Prevalence and characteristics of proarrhythmia from moricizine (Ethmozine). *Am J Cardiol* 1989;63:172-6.
33. Fish FA, Gillette PC, Benson DW Jr.. Proarrhythmia, cardiac arrest and death in young patients receiving encainide and flecainide. The pediatric electrophysiology group. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:356-65.
34. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
35. Siebels J, Cappato R, Ruppel R, Schneider MA, Kuck KH. Preliminary results of the cardiac arrest study Hamburg (CASH). CASH Investigators. *Am J Cardiol* 1993;72:109F-113F.
36. Ranger S and Nattel S. Determinants and mechanisms of flecainide-induced promotion of ventricular tachycardia in anesthetized dogs. *Circulation* 1995;92:1300-11.
37. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AV, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey J-Y, Kay GN, Lowe JE, Olsson B, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS, Smith SC, Jacobs AD, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc J-J, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Kickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL. 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). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e149-246.
38. Qi X, Dorian P. Antiarrhythmic drugs and ventricular defibrillation energy requirements. *Chin Med J* 1999;112:1147-52.

39. Bollmann A, Husser D, Cannom DS. Antiarrhythmic drugs in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:371-8.
40. Hohnloser SH, Dorian P, Roberts R, MTEch: Gent M, Israel CW, Fain E, Champagne J, Connolly SJ. Effect of amiodarone and sotalol on ventricular defibrillation threshold: the optimal pharmacological therapy in cardioverter defibrillator patients (OPTIC) trial. *Circulation* 2006;114:104-9.
41. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Widell A. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-70.
42. Francis J, Sankar V, Nair VK, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2005;2:550-4.
43. London F and Howell M. Atrial flutter: 1 to 1 conduction during treatment with quinidine and digitalis. *Am Heart J* 1954;48:152-6.
44. Feld GK, Chen PS, Nicod P, Fleck RP, Meyer D. Possible atrial proarrhythmic effects of class 1C antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1990;66:378-83.
45. Kawabata M, Hirao K, Horikawa T, Suzuki K, Motokawa K, Suzuki F, Azegami K, Hiejima K. Syncope in patients with atrial flutter during treatment with class 1c antiarrhythmic drugs. *J Electrocardiol* 2001;34:65-72.
46. Hellestrand KJ, Nathan AW, Bexton RS, Camm AJ. Electrophysiologic effects of flecainide acetate on sinus node function, anomalous atrioventricular connections, and pacemaker thresholds. *Am J Cardiol* 1984;53:30B-38B.
47. Van-Gelder IC, Crijns HJGM, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HPM, Lie KI. Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial flutter. *Am J Cardiol* 1989;64:1317-21.
48. Bergfeldt L, Roseqvist M, Vallin H, Edhag O. Disopyramide induced second and third degree atrioventricular block in patients with bifascicular block: an acute stress test to predict atrioventricular block progression. *Br Heart J* 1985;53:328-34.

49. Moss AJ, Robinson J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1992;85(suppl I):I-140-I-144.
50. Houltz B, Darpo B, Edvardsson N, Blomstrom P, Brachmann J, Crijns HJ, Jensen SM, Svernhage E, Vallin H, Swedberg K. Electrocardiographic and clinical predictors of torsades de pointes induced by almokalant infusion in patients with chronic atrial fibrillation or flutter: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1044-57.
-

Tabla. Causas de muerte súbita cardíaca (MSC) proarrítmica farmacológica

MSC taquiarrítmica

○ Mecanismo de taquiarritmia ventricular

- Torsade de pointes (asociada con un amplio grupo de drogas cardíacas y no cardíacas que prolongan el intervalo QT [ver www.qtdrugs.org])

Factores de riesgo:

- Sexo femenino
 - HVI; disfunción sistólica del VI; insuficiencia cardíaca
 - Bradicardia
 - Anormalidades electrolíticas (K⁺ bajo, Mg⁺⁺ bajo)
 - Interacciones farmacológicas adversas*
 - Enfermedad hepática avanzada
 - Canalopatía iónica cardíaca tipo LQT preexistente
 - Posible polimorfismo en genes LQT
- Facilitación de circuitos de TV reentrante existente en pacientes con cardiopatía estructural (por ej. drogas antiarrítmicas clase IC o IA)
 - Interacción adversa con sustrato isquémico (por ej. drogas antiarrítmicas clase IC)
 - Falla inducida por drogas de desfibrilación CDI (por ej. umbral elevado de desfibrilación a causa de drogas antiarrítmicas clase IC o amiodarona)
 - Precipitación de TVP/FV en pacientes con síndrome de Brugada preexistente o "desenmascarada" (por ej. drogas antiarrítmicas clase IC o procainamida)
 - TVP/FV facilitada adrenérgicamente (por ej. aminor simpaticomiméticas).

○ Mecanismo de taquiarritmia auricular (preterminal)

- Conversión de respuesta ventricular 2:1 a 1:1 durante aleteo ventricular (por drogas antiarrítmicas clase IC o IA), que puede desencadenar colapso hemodinámico y/o TV/FV terminal.

MSC bradiarrítmica

- Paro sinusal con asístole prolongada en pacientes con síndrome de seno enfermo (por ej. bloqueantes del canal de calcio, beta bloqueantes, agentes simpaticolíticos, amiodarona o drogas antiarrítmicas clase IC)
- Bloqueo cardíaco completo con asístole en pacientes con enfermedad avanzada de conducción del sistema de His-Purkinje (por ej. drogas antiarrítmicas clase IC o IA)

* Presencia de medicación concomitante que: a) interfiere con el colapso metabólico de la droga administrada que prolonga QT, o b) tiene su propio efecto de prolongación QT, que se superpone sobre el de la droga administrada.

CDI = cardiodesfibrilador implantable; SQTL = síndrome de QT prolongado; VI = ventrículo izquierdo; HVI = hipertrofia del ventrículo izquierdo; TVP = taquicardia ventricular polimórfica; FV = fibrilación ventricular; TV = taquicardia ventricular.