

Mujer de 35 años con antecedentes de vía accesorio pósteroseptal derecha y ablación fallida

Dr. Arnaldo Rodríguez

Buenos días a los colegas del Foro, aquí les envío una breve presentación clínica de una paciente de nuestra consulta.

Mujer de 35 años que hace 12 años fue sometida en nuestro servicio de EF a una ablación por vía accesorio manifiesta pósteroseptal derecha y Taquicardia Ortodrómica, el proceder fue fallido y se negó a la reintervención. Mejoró clínicamente con Propafenona 150 mg cada 8 horas y hasta el día de hoy ha estado bien, pero por cuestiones propias del sexo femenino y "modernismo" se colocó hace dos años uñas acrílicas y rechazó una de ellas al año.

Se decidió entonces intervenir quirúrgicamente por Ortopedia y Traumatología, retirando totalmente la uña enferma, pero ha recidivado ahora.

Nuevamente el Ortopédico le propone llevarla al quirófano y ella solicita la posibilidad de otra opción; se interconsulta con Dermatología y se le impone tratamiento con Ketoconazol 200 mg, 1 tableta diaria por un mes.

Ya pasó la semana y se mantienen bien las enzimas hepáticas, ha mejorado clínicamente y el Dermatólogo decide mantener el tratamiento.

Mi pregunta es, si alguno de Uds tiene experiencia en el uso simultáneo del Ketoconazol y la Propafenona.

Un abrazo afectuoso y gracias adelantadas por su ayuda a todos.

MSc. Dr Arnaldo Rodriguez Leon. Servicio de EF Hospital "Ernesto Che Guevara". Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario "Dr. Celestino Hernandez", Santa Clara, Villa Clara, Cuba

OPINIONES DE COLEGAS

Querido Arnaldo: los antiarrítmicos de la clase IC como la flecainida y la propafenona no se utilizarán en pacientes con cualquier "cardiopatía estructural del corazón".

Además, estos agentes producen el cambio significativo en intervalo Qtc.

Por otra parte, el antifúngico Ketoconazol en virtud de su capacidad de bloqueo directo del canal de potasio rápido de fase 3 (IKr) puede prolongar también el intervalo QT e inducir TdP.

Por lo tanto esta asociación puede potencializar la prolongación del intervalo QT y ocasionar TdP.

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Muchas gracias estimado amigo y maestro Andrés, estaba seguro me harías alguna sugerencia importante!!!

Arnaldo Rodríguez

Buenas tardes Dr. Rodríguez, pregunto, ¿cuál es el QTc basal y post tratamiento con estas drogas?

¿Hay cultivo previo a la indicación de ketoconazol?

Coincido plenamente con la opinión del Dr. Pérez Riera.

Una alternativa antifúngica, si Dermatología o infectología lo autoriza, serían la droga terbinafina (ésta no figura como droga que prolonga el QTc en crediblemeds.org) aunque no figure no es categórico que no altere el QTc.

Con respeto

Juan Carlos Manzardo

Estimado Arnaldo: Además de lo que mencionó Andrés el ketaconazol inhibe las isoenzimas CYP2D6, CYP1A2 y puede producir incrementos en los niveles de propafenona; pudiendo ocasionar alteraciones del PR; ensanchamiento del complejo QRS; o prolongaciones del QT.

Por otra parte las uñas esculpidas con acrílico con mucha suerte tienen una duración de 6 meses; cada 2 a 3 semanas hay que hacerse la manicura; porque una de las complicaciones más frecuentes son las infecciones; no es que tenga un rechazo no se las cuida como debía. Además se aconseja no usarlas por periodos muy prolongados de tiempo,

Por eso yo nunca me las hice!!! Igual las tengo largas por naturaleza. Como mujer es un tema que conozco.

Afectuosamente

Isabel Konopka

Muchas gracias estimado Dr. Mazzardo por su opinión y observaciones, a una semana de comenzado el tratamiento no puedo decirle como esta el QTc basal ya que estoy fuera del país en estos momentos y la paciente me contactó via email, durante el seguimiento de la consulta siempre se mantuvo dentro de límites de la normalidad. Respecto al cultivo le contesto con toda sinceridad que no se lo realizaron. ¡Muchas gracias amigo!

Estimada Dra. Isabel, no imagina Ud la alegría que me produce su respuesta por dos motivos. Primero, su reconocida experiencia y segundo, aporta Ud acertadamente el toque femenino que lleva la presente polémica de tener uñas que llamen más la atención o cuidar mejor las propias. Créame que a la paciente, a mis hijas y a mi esposa les he hecho su misma recomendación. Con gusto les leeré su sabia respuesta.

Un abrazo a todos y mi agradecimiento desde la Cuba solidaria.

Arnaldo Rodríguez

Hola Arnaldo he seguido con interés el caso y los excelentes aportes científicos de Andrés.

Los antifúngicos tienen un metabolismo lento y tardan en metabolizarse del organismo.

El crecimiento de las uñas es lento y el medicamento se va incorporando por la cutícula de la uña por esto la dosis del medicamento debe ser semanal para evitar toxicidad (al igual que el itracinazol) no comprendo cuando el tto debe ser de por lo menos seis meses, ¿piensa que 3 semanas son suficientes para su curación?

Hágale caso a Isabel retire las uñas postizas, que se cite bien cortas las uñas y refiérala al tratamiento local con el especialista y que en unos meses se cura.

A veces las cosas requieren paciencia y sentido común. ¡Explíquesele a su paciente!

Un cordial saludo

Martin Ibarrola

Hola estimado Martin, hacía algún tiempo no coincidíamos.

Bien interesante tu aporte, estoy plenamente de acuerdo con tu punto de vista.

El Dermatólogo le indicó el tratamiento por cuatro semanas, ya ha pasado la primera. Había visto en otros casos lo de la dosis semanal y hasta parece más prudente porque se evita como bien dices la potencial toxicidad del medicamento.

He guardado con celo vuestros comentarios y aportes, todos bien acertados. El de Isabel se lo hice llegar directamente a nuestra paciente.

Me alegra mucho saber tu opinión al respecto y que te hayas activado con este caso, muchas gracias.

Un abrazo afectuoso, tu amigo Arnaldo.

Cloridrato de Propafenona

Estrutura: (2'-(-2-hidroxi-3propilamino-propoxi) -3 fenil-aminofenona.

Classe: 1C. com fraca propriedade adicional b-bloqueadora e bloqueante do cálcio.

Nome comercial: Ritmonorm® (Knoll); Norfenon®,

Apresentação:

Comprimidos: 300mg.

Ampolas: com 20ml com 70 mg.

Posologia:

- Pela via oral: 450 a 900mg/dia. periodicidade: 8/8h.
- Pela via endovenosa: 1 a 2mg/Kg em 3 a 5' (1 a 2 ampolas). Nova aplicação após 90' S/N. Infusão: para administração EV lenta diluir em SG diluir 1 ampola e aplicar em 3h.

Farmacocinética:

Absorção:

- Pela via oral: reduzida por metabolismo hepático de primeira passagem extenso e dose/dependente (aclaramento pré-sistêmico). Absorve-se por esta via 95%, porém, sua biodisponibilidade é de apenas 12%

- Pico de concentração plasmática pela via oral: 2h.
- Transporte plasmático: 97% unido a proteínas, principalmente a glicoproteína ácida.
- Vida média $T^{1/2}$: 2 a 4h.
- Órgãos que metabolizam a droga: fígado originando por oxidação os metabólitos:
- 5 hidroxipropafenona (possui propriedades antiarrítmicas semelhantes a propafenona).
- Hidroximetoxipropafenona (sem efeito antiarrítmico)
- N-depropilpropafenona (NDPP)
- N-desalquilpropafenona.
- Outra pequena forma glucurono e sulfoconjugados que se eliminam por via biliar a fezes e pelo rim.
- Menos de 1% elimina-se inalterada pela urina.
- Concentração plasmática terapêutica: 0,5 a 1.8mg/mL.

Mecanismos de ação:

Bloqueio dos canais rápidos de Na^+ , V_{max} , amplitude da fase 0, em estado fechado ou tônico (inativo) quanto predominantemente aberto (fásico). O bloqueio dos mencionados canais é dose e voltagem dependente manifestando-se em forma mais intensa na presença de frequências rápidas. O fenômeno ocorre especialmente no sistema His-Purkinje e no músculo miocárdio ventricular.

Aumento dos períodos refratários dos átrios, inconstante no nódulo A-V, e ventrículos.

Leve efeito de bloqueador não cardioselutivo.

Discretíssimo efeito antagonista do cálcio (cem vezes menor do que o verapamil).

Efeito sobre as propriedades funcionais do coração

a) Automatismo: Negativo. sobre a fibra de Purkinje diminui a velocidade de ascensão da fase 4 (bloqueio do canal de potássio). Apenas em dose elevada pode deprimi-lo pelo efeito bloqueante do canal de cálcio no potencial de ação da fibra lenta no nódulo sinusal.

b) Dromotropismo: importante negativo ao longo de todas as estruturas cardíacas.

c) Excitabilidade: batmotrópica negativa aumentando a refratariedade e o período refratário de átrios e ventrículos ao elevar o limiar diastólico de excitabilidade e prolongar a duração do potencial de ação.

d) Contractilidade: inotrópica negativa que se faz sentir apenas em pacientes com função ventricular comprometida.

Efeitos hemodinâmicos:

- Queda de PA sistólica.
- Aumento reflexo da FC.
- Queda da Pd_2 do VE.
- 10% de queda na pressão da artéria pulmonar.

Efeitos sobre o eletrograma:

Aumenta o tempo de recuperação do nóculo sinusal, a condução sino-auricular, o P-A (em forma significativa) e em menor medida o A-H e H-V.

Feixes anômalos: aumenta o período refratário efetivo anterógrado e em menor medida, o retrógrado.

Modificações sobre o ECG:**Ritmo:**

FC: pode ocasionar discreto aumento reflexo pela queda da PA sistólica. Em dose elevada pode afetar o automatismo sinusal. Em pacientes com disfunção sinusal pode causar bradicardia.

Onda P: como consequência do aumento potencial do tempo P-A (intra-atrial) e interatrial (AE/AD) pode aumentar a duração do P.

PR: pode ocasionar importante aumento como consequência do prolongamento tanto do A-H como o do H-V. Interromper a administração se atinge os 30ms.

Duração do QRS: pode aumentar em forma significativa. Deve-se interromper a administração com duração ≥ 180 ms.

J-T: não o modifica com toda droga da classe 1C.

QTc: Há controvérsias do efeito sobre este parâmetro, porém, a opinião que prevalece é que o prolonga em forma pouco expressiva como consequência do aumento do QRS e bloqueio dos canais rápidos de potássio em fase 3.

Em resumo os efeitos mais expressivos da droga sobre o ECG são: os aumentos na duração do PR e QRS e QT.

Indicações: Pode ser empregada para:

Tratamento preventivo das taquicardias supraventriculares reentrantes no Nó A-V atrioventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT) e vias acessórias orthodromic atrioventricular reentrant tachycardia (AVRT). por deprimir a condução em ambos níveis¹

Muito eficaz nos eventos taquiarritmicos supraventriculares da síndrome de WPW.

Taquicardia supraventriculares e ventriculares das crianças. Usa-se a via endovenosa aplicando em cinco minutos 1mg/Kg. No adulto a dose será de 2mg/Kg em bolo lenta. Com eficácia estimada em 60 a 100% dos casos. Lembremos que a primeira escolha

nestes casos são as manobras vagais e perante o fracasso das mesmas se opta pela terapia farmacológica sendo adenosina e verapamil as escolhas de primeira linha.

Indicada na suspensão por longo prazo e prevenção das recorrências de fibrilação atrial e flutter refratários e sintomáticos desde que a função ventricular seja boa e a etiologia não coronariana

Termo agudo ou supressão da taquicardia ventricular recorrente.

Equivalente a quinidina para a supressão das extra-sístoles ventriculares.

Contra-indicações

- 1) Cardiopatia estrutural
- 2) ICC manifesta.
- 3) Choque cardiogênico exceto o por taquiarritmias.
- 4) Bradicardia sintomática com FC < 50bpm.
- 5) Doença do nó sinusal.
- 6) Transtornos preexistentes de condução sino-atrial, átrio ventricular e intraventricular de alto grau.
- 7) Asmáticos ou DPOC.
- 8) Intervalo QT prologado
- 9) Suspeita da síndrome de Brugada
- 10) Hipersensibilidade a droga
- 11) Pacientes que recebem ritonavir

Efeitos colaterais

Presentes em aproximadamente $\frac{1}{3}$ dos casos necessitando interrupção da droga em 15%.

- 1) Neurológicos: vertigem, tremores, visão turva, parestesias. Estes sintomas observam-se com níveis acima de 1100 ng/ml.
- 2) Psiquiátricos: episódios psicóticos.
- 3) Gastrointestinais: náusea, sabor metálico, vômito, obstipação, alterações nos testes de função hepática, hepatite colestásica transitória.
- 4) Cutâneos: rush.
- 5) hematológicos: neutropenia reversível, agranulocitose, hiponatremia e síndrome "lupus like".
- 6) Respiratórios: broncoespasmo pelo efeito b bloqueador e pleurite aguda.

7) Cardiovasculares: presentes em 15% dos casos. Piora da arritmia preexistente se há descrito em 10% dos casos. Pode causar disfunção do nó sinusal em pacientes com função sinusal normal assim como pode piorar a função sinusal em pacientes com função sinusal intrínseca anormal. Pode causar distúrbios de condução A-V e prolongamento do intervalo QT.

Pode precipitar ou piorar quadros de insuficiência cardíaca congestiva levando a edema agudo de pulmão e choque cardiogênico. Os quadros de ICC se observam em 5 a 10% dos casos.

Efeitos colaterais na gestação para o binômio mãe/feto

Categoria de risco

Classificação da FDA: C. Provavelmente seguro. Dados insuficientes. Não se há demonstrado efeitos adversos para o feto em uso clínico ou em teste de laboratório mesmo assim, não se recomenda durante a gestação. Nos poucos relatos foi bem tolerada pelo feto (sem teratogenia) e mãe.

Relação materno/fetal

0,14 a 0,20.

Relação leite/plasma

0,14 a 0,20. Passam ao leite materno propafenona e seu metabólito ativo.

Interações medicamentosas

- Digoxina: aumenta a concentração plasmática desta droga em média 83%
- Propranolol: idem.
- Warfarina: eleva os níveis dos cumarínicos pela sua elevada taxa de união com as proteínas plasmáticas.
- Quinidina: dose pequenas inibem o metabolismo da propafenona.
- Cimetidina: aumenta os níveis da propafenona
- Amiodarona: ambas drogas se potencializam mutuamente nas arritmias refratárias ventriculares
- Fluconazol
- Fármacos inibidores das enzimas CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4: [Cetoconazol](#), [cimetidina](#), [quinidina](#), [eritromicina](#) e suco de grape fruit (toranja ou pomelo), podem aumentar os níveis de Cloridrato de Propafenona (substância ativa). Quando Cloridrato de Propafenona (substância ativa) é administrado com inibidores destas enzimas, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente e a dose deve ser ajustada de acordo.

Referencias

- 1) Pintarić H, Manola S, Nossan JS, Pavlović N, Deliće-Brkljacić D, Radeljić V. Electrophysiological effects, efficacy and safety of intravenous propafenone in termination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia and atrioventricular reentrant tachycardia: a prospective non-randomized interventional study. *Acta Clin Croat*. 2010 Mar;49(1):25-31.
- 2) Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1987 Jun;9(6):1357-63.
- 3) Reimold SC, Maisel WH, Antman EM. Reimold SC, Maisel WH, Antman EM. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Am J Cardiol*. 1998 Oct 16;82(8A):66N-71N.
- 4) Mörike K. Mörike K, Kivistö KT, Schaeffeler E, Jägle C, Igel S, Drescher S, Fux R, ET AL. Propafenone for the prevention of atrial tachyarrhythmias after cardiac surgery: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84:104-110. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1993 Mar 1;71(7):558-63.
- 5) Lee SS, Cha EY, Jung HJ, Shon JH, Kim EY, Yeo CW, Shin JG. Genetic polymorphism of hepatocyte nuclear factor-4 α influences human cytochrome P450 2D6 activity. *Hepatology*. 2008;48:635-645.
- 6) Vita JA, Friedman PL, Cantillon C, Antman EM. Efficacy of intravenous propafenone for the acute management of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1989 May 15;63(17):1275-8.
- 7) Huh S, Jung E, Lee J, Roh K, Kim JD, Lee J, Park D. Mechanisms of melanogenesis inhibition by propafenone. *Arch Dermatol Res*. 2010 Jun 13. [Epub ahead of print]
- 8) Clarot F, Goullé JP, Horst M, Vaz E, Lacroix C, Proust B. Fatal propafenone overdoses: case reports and a review of the literature. *J Anal Toxicol*. 2003 Nov-Dec; 27(8):595-599.
- 9) Fonck K, Haenebalcke C, Hemeryck A, Belpaire F, Jordaens L, Calle P, Buylaert W. ECG changes and plasma concentrations of propafenone and its metabolites in a case of severe poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36(3):247-251.
- 10) Cocozzella D, Curciarello J, Corallini O, Olivera A, Albuquerque MM, Fraquelli E, Zamagna L, Olenchuck A, Cremona A. Propafenone hepatotoxicity: report of two new cases. *Dig Dis Sci*. 2003 Feb;48(2):354-7.
- 11) Hrovatin E, Piazza R, Brieda M, Dametto E, Zardo F, Burelli C, Cassin M, Nicolosi GL. Proarrhythmic effects of propafenone in a woman with hepatopathy: is it always a simple drug in clinical practice? *Ital Heart J Suppl*. 2002 Jul;3(7):770-5.

- 12) Fonck K, Haenebalcke C, Hemeryck A, Belpaire F, Jordaens L, Calle P, Buylaert W. ECG changes and plasma concentrations of propafenone and its metabolites in a case of severe poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998; 36:247-251
 - 13) Zhou Y, Lu Q. DNA methylation in T cells from idiopathic lupus and drug-induced lupus patients. *Autoimmun Rev.* 2008; 7: 376-383.
 - 14) Gareri P, De Fazio P, Gallelli L, De Fazio S, Davoli A, Seminara G, Cotroneo A, De Sarro G. Venlafaxine-propafenone interaction resulting in hallucinations and psychomotor agitation. *Ann Pharmacother.* 2008; 42:434-438.
 - 15) Palleschi GM, Bellandi S, Torchia D. Propafenone-induced psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:209-210
 - 16) Stoschitzky K, Stoschitzky G, Lercher P, Brussee H, Lamprecht G, Lindner W3. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects *Europace.* 2016;18(4):568-71.
-