

REVISIÓN

LA HISTORIA DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS: UN CAMINO TORTUOSO MARCADO POR LOS FRACASOS

THE HISTORY OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS: A WINDING ROAD MARKED BY MULTIPLE FAILURES

Juan Tamargo Menéndez¹^{1.} Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.**Palabras clave:**Arritmias;
Fibrilación Auricular;
Fármacos
Antiarrítmicos;
Proarritmia.**Keywords:**Arrhythmias;
Atrial fibrillation;
Antiarrhythmic drugs;
Proarrhythmia.**Resumen**

Las arritmias son un grupo heterogéneo de alteraciones del ritmo cardiaco debidas a cambios en el lugar donde se generan los impulsos y/o en la secuencia de su propagación a través del corazón. Sin tratamiento, las arritmias deterioran la calidad de vida y producen cardiomiopatías, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca, hospitalizaciones y la muerte del paciente. En España se calcula que un millón de personas presentan fibrilación auricular (FA) y las taquiarritmias ventriculares son responsables de más del 80% de las 30.000 muertes súbitas cardiacas anuales. Los fármacos antiarrítmicos (FAAs) se utilizan para aliviar los síntomas, reducir las complicaciones (accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca, hospitalizaciones, mortalidad) y mejorar la calidad de vida del paciente, tanto por suprimir o reducir la frecuencia de la arritmia, como por prevenir su recurrencia. Sin embargo, los FAAs son moderadamente efectivos para controlar las arritmias cardiacas y, paradójicamente, pueden inducir y/o perpetuar las arritmias del paciente, lo que dificulta su manejo en la clínica diaria. Este artículo resume brevemente las razones por las que sólo se han desarrollado 3 FAAs en los últimos 35 años para el tratamiento de la FA y ninguno para el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares, las causas de su pobre efectividad para suprimir las recidivas de la FA, los nuevos FAAs en desarrollo y las lagunas de conocimiento que impiden un desarrollo racional de FAAs más seguros y eficaces que los actualmente disponibles.

Abstract

Arrhythmias are a heterogeneous group of heart rhythm disorders caused by changes in the site where impulses are generated and/or in the sequence of their propagation through the heart. Without treatment, they impair the quality of life and can cause cardiomyopathy stroke, heart failure, hospitalizations and death. In Spain, it is estimated that one million people have atrial fibrillation (AF), and ventricular tachyarrhythmias are responsible for more than 80% of the 30,000 annual sudden cardiac deaths. Antiarrhythmic drugs (AADs) are used to alleviate symptoms, reduce complications and improve the patient's quality of life by suppressing or reducing the frequency of the arrhythmia and/or preventing its recurrence. However, AADs are moderately effective in controlling cardiac rhythm and, paradoxically, they may induce and/or perpetuate the patient's arrhythmias, so that their use represents a challenge in daily clinical practice. This article briefly summarizes the reasons why only 3 AADs have been developed in the last 35 years for the treatment of AF and none for the treatment of ventricular tachyarrhythmias, the causes of their poor effectiveness in suppressing AF recurrences, the new AADs in development, and the knowledge gaps that prevent the rational development of safer and more effective AADs than those currently available.

Autor para la correspondencia

Juan Tamargo Menéndez

Dpto. de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. U. Complutense

IiSGM · 28040 Madrid

Tlf.: +34 913 941 472 | E-Mail: jtamargo@med.ucm.es

INTRODUCCIÓN

La capacidad del corazón para actuar como una bomba que envía sangre a los distintos tejidos del organismo depende de su capacidad para generar de forma rítmica impulsos eléctricos a nivel del nódulo seno-auricular que se propagan de forma secuencial y coordinada a ambas aurículas, atraviesan el nódulo aurículo-ventricular y, finalmente, excitan los ventrículos. Las arritmias cardíacas son un grupo heterogéneo de alteraciones del ritmo cardíaco asociadas a cambios en el lugar donde se generan los impulsos y/o en la secuencia de su propagación a través de los tejidos cardíacos. Pueden producir síntomas o ser asintomáticas [hasta el 30% de los episodios de fibrilación auricular lo son] y en ocasiones son paroxísticas, lo que dificulta su diagnóstico y conocer su prevalencia, y con frecuencia aparecen asociadas a alteraciones estructurales cardíacas. Sin tratamiento, las arritmias deterioran la calidad de vida y pueden producir cardiomiopatías, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, deterioro cognitivo, hospitalizaciones y muerte (1,2). La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente. En España su prevalencia es del 4.4% en la población de más de 40 años, pero aumenta hasta el 17.7% en los mayores de 80 años, por lo que se estima que hay un millón de personas con FA (3). Las taquiarritmias ventriculares son responsables de más del 80% de las

30.000 muertes súbitas cardíacas que ocurren anualmente en España (4). En total, **1 de cada 3 personas** podría desarrollar una arritmia en algún momento de su vida, razón por la que el 1 de marzo (01/03) se celebra en todo el mundo “el día del pulso” (*Pulse Day*), una iniciativa cuyo objetivo es **concienciar sobre las arritmias cardíacas** y la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoz.

En este artículo centraré mi atención en la FA, por ser la arritmia a la que he dedicado más atención, su alta prevalencia y el aumento de morbimortalidad y el elevado coste económico que conlleva (0,9-2,6 % del gasto sanitario) (5).

La gran paradoja: los fármacos antiarrítmicos pueden producir arritmias cardíacas

Los fármacos antiarrítmicos (FAAs) se utilizan para aliviar los síntomas, reducir las complicaciones (accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones, mortalidad) y mejorar la calidad de vida del paciente, tanto por suprimir o reducir la frecuencia de la arritmia, como por prevenir su recurrencia (6). Sin embargo, los FAAs son poco efectivos para controlar las arritmias cardíacas y, paradójicamente, pueden inducir y/o perpetuar las arritmias del paciente (6-17) (**Tabla 1**) lo que dificulta su manejo en la clínica diaria (6).

Tabla 1. Evolución histórica de los fármacos antiarrítmicos

Década	Fármacos comercializados
1910-1950	Quinidina (1914), digitálicos (1948), lidocaína (1949)
1951-1960	Difenilhidantoína y procainamida (1951), ajmalina (1956)
1961-1970	Verapamil (1962), disopiramida (1962), propranolol (1964), antazolina (1964), bretilio (1965), amiodarona (1970)
1971-1980	Mexiletina* (1972), aprindina* (1973), tocainida* (1973), diltiazem (1974), sotalol (1974), atenolol (1975), disopiramida (1977), encainida* (1977), lorcainida* (1977), propafenona (1977), bretilio* (1978), metoprolol (1978)
1981-1990	Bepriidil (1987), bisoprolol (1982), carvedilol (1984), diltiazem (1982), cibenzolina (1984), flecainide (1984), esmolol (1987), adenosina (1989), moricizina (1990)
10 de agosto de 1989 se publican los resultados del estudio CAST	
1991-2000	Pilsicainda (1991, Japón), ibutilida* (1997 en US), dofetilida* (1999 en US)
2001-2010	Nifekalant (2002, en Japón), dronedarona (2009, US/EU), vernakalant (2010 en EU)

* No aprobado en Europa o ya no comercializado. EU: Unión europea. US: Estados Unidos.

El primer FAA, la quinidina, se introdujo en por Walter Frey en 1918, quien la combinó con digital para el tratamiento de la FA. Sin embargo, ya en 1922 Robert Levy describió que en pacientes con FA la quinidina podría inducir episodios de taquicardia ventricular (7) y en 1931 Paul Dudley White afirmó que “*aunque la quinidina podía prevenir la fibrilación ventricular, a dosis altas podía inducir esta arritmia*” (8). La gran decepción vino con la publicación en 1991 del estudio CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), diseñado para probar la teoría eléctrica que proponía que en supervivientes de un infarto de miocardio (IM) con extrasístoles y disfunción ventricular, la supresión de los extrasístoles ventriculares que desencadenan la aparición de taquicardia/fibrilación ventricular reduciría la incidencia de muerte súbita cardiaca (MSC) (9). Sin embargo, flecainida y encainida, a pesar de que suprimían los extrasístoles ventriculares en un 83%, no reducían, sino que aumentaban 3.6 (1.7-8.5) veces la mortalidad arritmogénica frente al placebo.

Posteriormente se demostró que los FAA que prolongan el intervalo QTc del ECG (>470 msec) facilitan la aparición de taquicardias polimórficas ventriculares denominadas *torsades de pointes* que pueden producir episodios de síncope o la MSC si la taquicardia degenera en fibrilación ventricular (10).

Los resultados del estudio CAST fueron devastadores para el desarrollo de nuevos FAAs ya que: a) estos resultados se extrapolaron a todos los FAAs, incluidos la amiodarona y los bloqueantes β -adrenérgicos (que reducen la MSC) y a cualquier arritmia, incluida la FA. 2) Se restringió el uso de FAAs en pacientes con cardiopatía estructural, prevención que aún persiste en la actualidad. 3) Las Agencias reguladoras (Food and Drug Administration, European Medicines Agency) exigieron que antes de su comercialización los FAAs deberían demostrar que no aumentaban la mortalidad, los accidentes cerebrovasculares o las hospitalizaciones y no deterioraban la calidad de vida, algo que no exigen a los dispositivos de ablación. 4) El estudio CAST coincidió en el tiempo con el desarrollo del desfibrilador automático implantable (1980) y de la ablación con catéter (1982) para el tratamiento de las arritmias cardíacas, lo que desplazó el interés de los electrofisiólogos clínicos hacia los tratamientos no-farmacológicos. El resultado final fue el estancamiento de la investigación básica/clínica en FAAs que aún persiste. Basta con comprobar que desde la publicación del estudio CAST se han comercializado tres FAAs en los Estados Unidos (dofetilida, dronedarona, ibutilida) y dos en Europa (dronedarona, vernakalant) para el tratamiento de la FA, pero ninguno para el tratamiento de las arritmias ventriculares (**Tabla 2**).

Sin embargo, los resultados del estudio CAST difícilmente pueden extrapolarse al momento

actual y no deberían seguir determinando el futuro de los FAAs. Basta con recordar que en este estudio los pacientes con un IM previo estaban “maltratados” de acuerdo a los criterios actuales pues sólo el 26% recibía β -bloqueantes (que reducen la MSC), el 64-70% aspirina, el 95% no había recibido revascularización coronaria y ninguno recibía tratamiento con los hipolipemiantes (estatinas, inhibidores de PCSK9) y anticoagulantes recomendados actualmente (9).

Prueba de ello son los hallazgos de los últimos 5 años. El estudio EAST AFNET-4 (*Early treatment of atrial fibrillation for stroke prevention trial*) comparó en pacientes con FA paroxística/persistente de diagnóstico reciente (<1 año) y eventos cardiovasculares previos una estrategia de control temprano del **ritmo cardiaco** con FAAs y ablación (25% de los pacientes) frente al tratamiento estándar (control de frecuencia). El estudio fue suspendido prematuramente al comprobarse que el control del ritmo reducía el objetivo primario compuesto de mortalidad cardiovascular, ictus y hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC) o síndrome coronario agudo (HR 0.79; P=0.005), así como la mortalidad cardiovascular (28%) y el ictus (35%) (18). Esta reducción persistía en 689 pacientes tratados con flecainida o propafenona durante 1.153 días (177 con IC, 57% con ICFEP; 41 con IM previo y revascularización coronaria; 26 con hipertrofia ventricular izquierda >15 mm) (19). Otros dos estudios confirmaron que en pacientes con FA el control temprano del ritmo (<1 año) reducía (15-19%) la mortalidad cardiovascular, ictus isquémico u hospitalización por isquemia o IC, respectivamente (20,21). Otro estudio que comparaba la seguridad de flecainida, amiodarona y sotalol en pacientes con FA y enfermedad coronaria crónica sin IC demostró que tras 3 años de tratamiento el grupo tratado con flecainida reducía significativamente la mortalidad, los eventos cardiovasculares mayores, hospitalizaciones por IC y la incidencia de taquicardia ventricular (22). Otros dos estudios han confirmado que flecainida o propafenona no aumentan la mortalidad o el riesgo de proarritmia ventricular en pacientes con cardiopatía isquémica crónica no obstructiva (23) y que amiodarona y dl-sotalol no aumentaban la mortalidad en pacientes con FA y enfermedad coronaria (24).

Todos estos resultados confirman que, en pacientes seleccionados, el control del ritmo no sólo mejora los síntomas y la calidad de vida, sino que puede reducir los accidentes cerebrovasculares y la mortalidad cardiovascular. Es pues necesario realizar estudios prospectivos con FAAs en pacientes con FA y cardiopatía leve-moderada para conocer su eficacia y seguridad en el momento actual. El problema es quien va a financiar estos estudios teniendo presente que todos los FAAs son genéricos muy baratos (el precio mensual del tratamiento con flecainida, propafenona y amiodarona en España es de 7.98, 4.0 y 5.8€).

Tabla 2. Efectos proarrítmicos de los fármacos antiarrítmicos	
Robert Levy, 1922 (7)	La administración de quinidina en pacientes con FA podría inducir episodios de taquicardia ventricular
Selzer and Wray, 1964 (10)	Quinidina produce cuadros de síncope asociados a episodios de FV paroxística
Coplen et al., 1990 (11)	Meta-análisis de 6 estudios: quinidina aumentaba la mortalidad (OR 2.98; P<0.05)
FAAs del grupo IC (6,9)	Flecainida, encainida y moricizina suprimían los EVs, pero aumentaban la mortalidad en pacientes con IM previo
	TV monomórfica sostenida
	Aumentan el umbral de defibrilación
Teo et al., 1993 (12)	Meta-análisis de 138 estudios: los FAAs del grupo I (quinidina, procainamida) aumentan la mortalidad en pacientes con un IM previo
Waldo et al., 1996 (13)	D-sotalol aumenta la mortalidad en pacientes con IM y disfunción ventricular (SWORD trial)
Southworth et al., 1999 (14)	Sotalol y quinidina aumentan la mortalidad vs. placebo en pacientes con FA
Yap et al., 2009 (15)	Pueden inducir en el ECG un patrón tipo 1 del síndrome de Brugada
Cochrane database (16)	Meta-análisis de 59 estudios: los FAAs del grupo IA aumentan el riesgo de proarritmia y la mortalidad (OR 2.39; P=0.04)
FAAs de los grupos IA y IC (6)	Pueden convertir la fibrilación auricular en flúter con conducción 1:1 y frecuencia ventricular rápida
FAAs de los grupos IA, IC y III (6)	Prolongan el intervalo QTc >470 msec y pueden producir taquicardias polimórficas ventriculares (torsades de pointes), FV y MSC
β -bloqueantes, digoxina, diltiazem, verapamil (6)	Aceleran la conducción a través una vía accesoria AV
Todos los FAAs (6)	Pueden producir disfunción sinusal, bradicardia y bloqueo AV
Digoxina (17)	Puede producir cualquier tipo de arritmia cardiaca

Grupo IA: ajmalina, disopiramida, quinidina, procainamida. Grupo IC: flecainida, propafenona. Grupo II: β -bloqueantes (atenolol, carvedilol, esmolol, landiolol, metoprolol, propranolol). Grupo III: amiodarona, dronedarona, sotalol. Grupo IV: diltiazem, verapamil. Otros: digoxina, ivabradina, ranolazina, vernakalant.
Abreviaturas. AV aurículo-ventricular. FA: fibrilación auricular. FAAs: fármacos antiarrítmicos. FV: fibrilación ventricular. IM: infarto de miocardio. MSC: muerte súbita cardiaca. TV: taquicardia ventricular.

Los fármacos antiarrítmicos presentan una modesta eficacia

Los FAAs presentan una eficacia limitada en pacientes con FA y la arritmia reaparece en el 42%, 45% y 48% de los pacientes tratados con amiodarona, flecainida o propanolol, respectivamente, y hasta en un 65% de los tratados con dronedarona o sotalol (16). Estos pobres resultados tienen una explicación lógica, si pensamos que la estimulación rápida y repetitiva modifica las propiedades eléctricas, estructurales, neurohumorales y contráctiles del corazón (1,5,6,25-28). Estos cambios, denominados «miocardiopatía o remodelado auricular», siguen un curso temporal progresivo. A corto plazo (horas/días), se alteran la expresión y actividad de los canales iónicos y receptores en la membrana de los cardiomiocitos y las proteínas que regulan la cinética celular del Ca^{2+} . Ello se traduce en: a) un acortamiento no-uniforme la duración del potencial de acción y los periodos refractarios auriculares y el desarrollo de áreas de bajo voltaje en la aurícula, que facilitan que la FA evolucione de episodios autolimitados (FA paroxística) a otros persistentes; y b) una contracción asincrónica e irregular que aumenta el tamaño y deteriora las funciones de conducto y reservorio de las aurículas, lo que facilita la formación de trombos intra-auriculares responsables de futuras complicaciones tromboembólicas. La estimulación simpática y/o vagal y la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, solos o en combinación también contribuyen a este remodelado electrofisiológico. A largo plazo (semanas/meses) se producen cambios estructurales (dilatación, hipertrofia, fibrosis, infiltración grasa, inflamación), que pueden exacerbar los producidos por las comorbilidades del paciente (hipertensión, obesidad, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, valvulopatías, etc.). Estos cambios representan el sustrato arritmogénico que inicia y facilita la progresión y recurrencia de la arritmia. Se supone que las etapas tempranas de esta miocardiopatía auricular pueden ser en gran medida reversibles, pero si ésta progresa los episodios de FA se volverán más permanentes y no reversibles.

Por otro lado, los FAAs fueron desarrollados de forma empírica, no científica, antes de conocer los mecanismos implicados en la génesis y/o mantenimiento de la FA y su mecanismo de acción implicaba el bloqueo de uno o más canales iónicos cardiacos (controlar el remodelado eléctrico) pero, en general, no son efectivos (con la excepción de amiodarona y dronedarona) para modificar el remodelado estructural que genera y mantiene la arritmia. Esto explica por qué la efectividad de los FAAs para revertir la FA a ritmo sinusal es máxima cuando se administran en las primeras 48 de la aparición del episodio de FA, pero su eficacia disminuye marcadamente cuando la FA persiste más de 7 días y no serán efectivos si remodelado estructural ha evolucionado hasta el punto que ya es irreversible. Por otro lado, con frecuencia, las

comorbilidades asociadas a la FA disminuyen la expresión/actividad de los canales iónicos que los FAAs bloquean o las corrientes que el FAA bloquea no determinan el acortamiento del periodo refractario auricular, por lo que serán ineficaces. Finalmente, aunque la FA puede ser primaria (ligada factores genéticos, sexo, edad), la mayoría de las veces aparece en pacientes con múltiples factores desencadenantes, factores de riesgo cardiovascular y/o comorbilidades, cardiovasculares o no (**Figura 1**) (1).

Todo ello se traduce en una gran heterogeneidad de los pacientes existiendo marcadas diferencias en los mecanismos fisiopatológicos que determinan el sustrato arritmogénico que promueve la progresión de la FA. Por tanto, no debería sorprendernos la pobre efectividad de los FAAs para prevenir las recurrencias de la FA en pacientes con cardiopatías asociadas y lógicamente, la estrategia de “un fármaco para todos” está condenada al fracaso”. Un reciente estudio demostró que los pacientes con FA o flúter auricular (FLA) tratados con dronedarona, con respecto a los tratados con placebo, presentaban una significativamente menor incidencia acumulada de FA/FLA, un mayor tiempo en ritmo sinusal y una menor carga de FA/FLA durante 21 meses de seguimiento, sugiriendo que podría retrasar la progresión hacia una FA/FLA permanente (29).

Mención aparte merece que, en ocasiones, los objetivos de los ensayos clínicos eran irreales (p.ej., reducir la MSC) o ponían en peligro el desarrollo del propio FAA. Este fue el caso de muchos estudios en los que el objetivo primario era el tiempo hasta el primer episodio de FA tras iniciar el tratamiento. Diversos fármacos fueron abandonados al observar que no modificaban el tiempo hasta el primer evento arritmogénico, aunque con alguno de ellos se pudo demostrar, utilizando dispositivos implantables, que sí eran superiores al placebo para reducir “la carga de la FA” (tiempo que el paciente permanece en FA).

Sin embargo, en pacientes sintomáticos las recidivas de FA no deben considerarse un fracaso del FAA, sino que podrían representar un éxito si las recidivas son más breves, menos frecuentes y mejor toleradas. Por último debemos recordar que ni los FAAs ni la ablación con catéter suprimen las recurrencias de la FA, por lo que ambas estrategias deben ser combinadas (*terapia híbrida*) en muchos para conseguir vencer al enemigo común, que no es otro que la FA.

“Terapéutica aguas arriba (Upstream therapy)”

Las recientes guías terapéuticas hacen especial énfasis en que el control de los factores de riesgo y de las comorbilidades representan un primer paso en el manejo de la FA, pues tienen la capacidad de detener o retrasar el desarrollo del sustrato arritmogénico que desencadena/

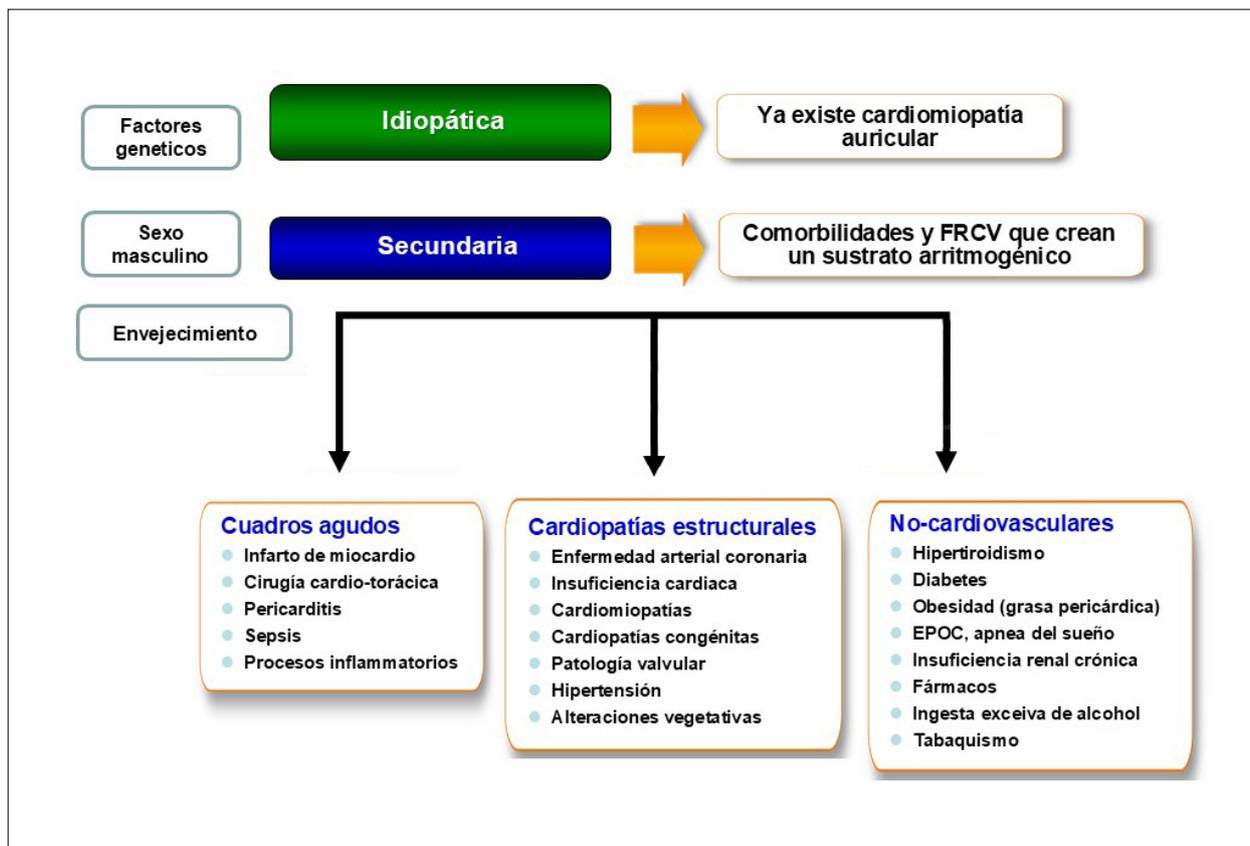


Figura 1. La fibrilación auricular es un fenotipo común a múltiples comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular que crean una cardiomiopatía (remodelado) auricular muy distintos, por que la estrategia de administrar un mismo fármaco antiarrítmico a todos los pacientes está condenada al fracaso.

mantiene la FA (1). Este enfoque terapéutico es lo que se denomina “terapéutica aguas arriba”. Desde esta perspectiva, se recomienda la administración de inhibidores de la enzima de conversión (IECAs) y/o antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (ARAII) en pacientes con hipertensión, hipertrofia cardíaca y/o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER); antagonistas del receptor de mineralocorticoides en pacientes con ICFER; metformina e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en diabéticos e SGLT2 en pacientes con IC independientemente de la fracción de eyección (1,6). No obstante, son necesarios ensayos clínicos prospectivos que identifiquen los subgrupos de pacientes que más podrían beneficiarse de esta estrategia.

Nuevos fármacos antiarrítmicos

En un intento de desarrollar FFAs más eficaces y seguros en el tratamiento de la FA se han diseñado diversas estrategias (6,30-32): 1) Fármacos con selectividad por canales iónicos cuya expresión/función es auricular, no ventricular, lo que a priori reduciría el riesgo de proarritmia ventricular. El interés se centró en los canales que generan componente ultrarrápido de la corriente

rectificadora tardía (I_{Kur}) y los activados por acetilcolina (que generan la corriente I_{KACh}). Sin embargo, los resultados de esta estrategia dejan mucho que desear, ya que la I_{Kur} disminuye en pacientes con FA crónica (33,34) y el bloqueo de la I_{KACh} produce importantes reacciones adversas, particularmente en ancianos, que es la población con mayor incidencia de FA (6). 2) El concepto de “la pastilla en el bolsillo” permite que los pacientes con FA y mínima cardiopatía estructural se autoadministren un FAA (flecainida, propafenona, ranolazina) tan pronto como experimenten un episodio de FA para conseguir su rápida cardioversión a ritmo sinusal; ello evitaría los riesgos del uso continuo de FAAs y reduciría las cardioversiones intrahospitalarias (35). 3) Modificar la vía de administración. La flecainida inhalada permite revertir la FA a ritmo sinusal en el 46% de los pacientes (tiempo medio de conversión 14,6 minutos) (36) y la administración en aerosol nasal de etripamil, un bloqueante de los canales del calcio tipo-L de acción rápida, revierte el 69,9% de los episodios de taquicardia supraventricular paroxística al cabo de 60 minutos, (tiempo medio de conversión 17 minutos) (37). 4) El reposicionamiento de fármacos ya existentes con propiedades antimuscarínicas, antiinflamatorias e inmunosupresoras. Otras alternativas se resumen en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Nuevos fármacos antiarrítmicos en desarrollo	
Mecanismo de acción	Fármacos
Bloqueantes de canales iónicos	
De canales hKv1.5	F373280, BMS-919373
De canales de K ⁺ activados por acetilcolina (Kir3.1/Kir3.4)	AZD2927 and AZD7071, NTC-801/BMS91439
De canales de K ⁺ activados por Ca ²⁺ de baja conductancia (SK1-3, KCNN1-3)	AP14145, AP30663, AP31969, NS8593, UCL1684
De canales TASK 1 (K2P3.1)	A293, Doxapram
De canales TRP (Receptores de Potencial Transitorio)	TRPM4: meclofenamato TRPM7: LBQ657
De múltiples canales	Sulcardina: inhibe canales de Na ⁺ , de Ca ²⁺ tipo-L y Kv11.1 (hERG) OPC-108459: inhibe canales Kv1.5 y GIRK1/4
Otros mecanismos	
Análogos del ácido 17,18-epoxieicosatetraenoico	OMT-28 (FA)
Derivados del ácido docosahexaenoico	F373280
Fármacos anti-bradicardia	CARDIX-101
Inhibidores de la Sgk1	LQT-1213 (Islasertib)
Modulación del Ca ²⁺ intracelular	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de canales RyR2: ARM120/S48168, carvedilol, ent-verticilina, flecainida, propafenona, ranolazina, S107 Inhibición de CaMKII: KN-93, hesperadina, péptido inhibitorio relacionado con autocamtida-2, M201, CRD-4730 (CPVT), RA608, Rimacalib/SMP-353 114, Ruxolitinib
Productos naturales	<ul style="list-style-type: none"> Wenxin keli, DH001, Tongmai Yangxin
Fármacos biológicos, edición génica	
Fármacos biológicos	<ul style="list-style-type: none"> Anticuerpos anti-KCNQ1 (gen que codifica el canal Kv7.1): LQTS2 y LQTS3, CMD siRNA-anti-TASK-1 (FA) OAS contra el exón 8A de CACNA1C (gen que codifica la subunidad del canal de Ca²⁺ Ca_v1.2): síndrome de Timothy siRyR2-U10: CPVT
Terapia génica	<ul style="list-style-type: none"> Adenovirus (AVV9) que codifican junctofilina-2, proteína sBIN1 (<i>Bridging integrator 1</i>) o SERCA2a
Edición génica (CRISPR/Cas9)	<ul style="list-style-type: none"> RyR2 (gen que codifica el canal de rianodina): CPVT PLN (gen que codifica fosfolamban) miocardiopatía arritmogénica asociada a mutaciones en fosfolamban SCN5A (gen que codifica el canal de Na⁺): LQTS3 DMD (gen que codifica la distrofina): FA en pacientes con cardiomiopatía asociada a la distrofia muscular de Duchenne
Reformulaciones y reposicionamiento de “viejos fármacos”	
Reformulaciones	<ul style="list-style-type: none"> Amiodarona: parches aplicados al epicardio durante la cirugía cardíaca Bisoprolol por vía transdérmica Etripamil (bloqueante de canales de Ca²⁺ tipo-L) por vía intranasal Flecainida por vía inhalatoria
Reposicionamientos	<ul style="list-style-type: none"> Bucindolol (β-bloqueante): pacientes con ICFer con el genotipo ADRB1 Arg389Arg Canakinumab (inmunomodulador): anticuerpo monoclonal anti-interleucina humana-1 beta del isotipo IgG1/κ Metformina: activador de la AMPK Ranolazina (antianginoso) Inhibidores de SGLT2I: antidiabéticos Ribósido de nicotinamida: mejora el metabolismo cardíaco Sacubitril/valsartan, vericiguat: pacientes con ICFer Toxina botulínica A (AGN-151607): inyección en la grasa epicárdica durante la cirugía cardíaca

Abreviaturas. ADRB1: gen que codifica el receptor β1-adrenérgico. AMPK: Proteína quinasa activada por adenosina monofosfato (AMP). CaMKII: proteína quinasa dependiente de Ca²⁺/calmodulina II. CPVT: taquicardia ventricular (TV) polimórfica catecolaminérgica. FA: fibrilación auricular. ICFer: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. LQTS: síndrome de QT largo. OAS: oligonucleótido antisentido. SgK1: serina/treonina-proteína quinasa 1. SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2. PRKAG2: gen que codifica la subunidad gamma-2 de la proteína quinasa activada por 5'-AMP. RyR2: canal de rianodina. SERCA2a: ATPasa de Ca²⁺ del retículo sarco/endoplásmico. siRNA: ARN pequeño de interferencia o de silenciamiento.

Lagunas de conocimiento que debemos rellenar

1. Es necesario conocer en profundidad los mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis/progresión y definir, identificar y cuantificar con mayor precisión la miocardiopatía auricular. Las nuevas tecnologías de imagen (resonancia magnética con realce tardío de gadolinio que permite cuantificar la fibrosis auricular, mapeo 3-D, tomografía computarizada), los biomarcadores (péptidos natriuréticos para cuantificar la dilatación auricular; factor de crecimiento de fibroblastos: fibrosis; proteína morfogénica ósea 10: remodelado auricular; proteína transportadora de ácidos grasos 3: cambios del metabolismo auricular; proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral α e interleucina 6: inflamación; factor VIII, factor de von Willebrand, fibrinopéptido A: estado pretrombótico, hipercoagulabilidad), la biopsia y parámetros electrofisiológicos específicos del paciente son de gran ayuda para definir el sustrato arritmogénico (1,38).
2. La investigación y desarrollo (I+D) de nuevos FAAs revela un panorama desolador y con muy pocos fármacos se realiza un ensayo de fase 2 y ninguno llega a fase 3.
3. El desarrollo de nuevos FAAs debe ir dirigido no sólo al bloqueo de canales iónicos, sino a modificar la miocardiopatía auricular que induce y mantiene la arritmia. Los avances en el conocimiento de los mecanismos implicados en dicha cardiomiopatía y su variabilidad en función de las comorbilidades asociadas son la base para identificar nuevas dianas terapéuticas que permitan controlar la FA (5,6,30,31).
4. Necesitamos conocer cuales son las combinaciones de FAAs más idóneas en pacientes que no responden a la monoterapia y los posibles beneficios de la asociación de los FAAs fármacos que modifican los factores de riesgo y el sustrato arritmogénico.
5. Las Agencias Reguladoras deben revisar y actualizar los objetivos a analizar en los ensayos clínicos para la aprobación de nuevos FAAs. Descartado un aumento de la mortalidad, es evidente que, desde el punto de vista clínico, el que un FAA consiga que las recurrencias de la arritmia sean más breves, mejor toleradas y menos frecuentes, representa un éxito terapéutico. La disponibilidad de nuevas tecnologías (dispositivos portátiles o implantables, parches) de registro del ECG a largo plazo nos permite evaluar el efecto de un FAA sobre la carga de FA, sean los episodios sintomáticos o asintomáticos. La aceptación por parte de las Administraciones de la reducción de la carga de FA, unida a una mejoría de la calidad de vida, en ausencia de reacciones adversas graves, como criterios aceptables para la aprobación de nuevos FAAs representaría un importante estímulo

para el desarrollo de nuevos FAAs. También se debe definir cómo evaluar la miocardiopatía auricular en los ensayos clínicos. Además, dado que la efectividad de un FAA puede depender del sustrato arritmogénico, los futuros ensayos clínicos podrían reclutar pacientes estratificados según el mecanismo electrofisiopatológico/sustrato arritmogénico dominante de la FA y el mecanismo de acción del FAA. Ello permitiría reducir el número de pacientes del estudio y aumentar el porcentaje de éxitos; esta alternativa merece ser discutida con los reguladores.

6. Muchos episodios de FA son asintomáticos durante largos periodos de tiempo y cuando se hacen sintomáticas el sustrato arritmogénico suele estar ya muy desarrollado. Los avances en técnicas de imagen, genética, biomarcadores y dispositivos portátiles deben permitir diagnosticar y tratar la FA en una fase temprana del desarrollo de la cardiomiopatía auricular lo que podría redundar en una mejor respuesta a los FAAs.
7. La inteligencia artificial tiene la capacidad de desentrañar la compleja fisiopatología de la miocardiopatía auricular, realizar un diagnóstico precoz de FA y predecir las recurrencias basándose en señales de ECG y pletismografía de pulso (1). Sin embargo, es necesario validar la precisión de las tecnologías disponibles para la detección de la FA.
8. A pesar del creciente uso de la ablación con catéter, los FAAs siguen utilizándose en la mayoría de los pacientes con FA (39). Si pensamos que en 2023 se realizaron en España 9.942 ablaciones de FA (40) y que existe casi un millón de pacientes con FA, es evidente que el 99% de los pacientes son candidatos al tratamiento con FAAs.
9. Es necesario disponer de más datos sobre la terapia híbrida (FAAs + ablación) y el manejo de los pacientes en los que la ablación ha fracasado.
10. Los prescriptores (incluidos cardiólogos) no siguen las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre el manejo de los FAAs en los pacientes con FA (41), por lo que necesario realizar programas de formación para corregir este problema.

En resumen, la FA es una arritmia compleja que aparece en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades que conducen a una miocardiopatía que facilita la persistencia de la arritmia. Por tanto, el tratamiento de la FA requiere un enfoque holístico más orientado al paciente que integre la prevención de los factores de riesgo, el tratamiento de las comorbilidades y el riesgo de eventos tromboembólicos (este importante tema se ha excluido en este manuscrito) y, por supuesto, el control de la arritmia seleccionando el FAA más seguro y eficaz (1).

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024;45:3314-3414.
2. Cheng S, He J, Han Y, Han S, Li P, Liao H, Guo J. Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2021. *Europace* 2024;26:euae195.
3. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, et al.; OFRECE study collaborators. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014;67:259-269.
4. Instituto Nacional de Estadística. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultado&idp=1254735573175
5. Schuijt E, Scherr D, Plank G, Schotten U, Heijman J. Evolution in electrophysiology 100 years after Einthoven: translational and computational innovations in rhythm control of atrial fibrillation. *Europace* 2025;27:euae304.
6. Martínez-Rubio A, Tamargo J, Dan G-A. Antiarrhythmic drugs. 2nd Edition. Springer, 2024:1-530.
7. Levy R. Clinical studies of quinidin. II. Alterations in the cardiac mechanism after administration of quinidin to patients with auricular fibrillation with consideration of certain toxic effects of the drug. *Arch Intern Med* 1922;30:451-477.
8. White PD. Heart Disease. The Macmillan Company; New York, New York: 1931.
9. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-788.
10. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope. paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*. 1964;30:17-26.
11. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990;82:1106-1116.
12. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993;270:1589-1595.
13. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. 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.
14. Southworth MR, Zarembski D, Viana M, Bauman J. Comparison of sotalol versus quinidine for maintenance of normal sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:1629-1632.
15. Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced Brugada syndrome. *Europace* 2009;11:989-994.
16. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD005049.
17. Tamargo J, Delpón E, Caballero R. The safety of digoxin as a pharmacological treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:453-467.
18. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1305-1316.
19. Rillig A, Eckardt L, Borof K, et al. Safety and efficacy of long-term sodium channel blocker therapy for early rhythm control: the EAST-AFNET 4 trial. *Europace* 2024;26:euae121.
20. Dickow J, Kirchhof P, Van Houten HK, et al. Generalizability of the EAST-AFNET 4 Trial: assessing outcomes of early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2022;11: e024214.
21. Kim D, Yang PS, Joung B. Optimal Rhythm Control Strategy in Patients With Atrial Fibrillation. *Korean Circ J*. 2022;52(7):496-512.
22. Burnham TS, May HT, Bair TL, et al. Long-term outcomes in patients treated with flecainide for atrial fibrillation with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2022;243:127-139.
23. Kiani S, Sayegh MN, Ibrahim R, et al. The feasibility and safety of flecainide use among patients with varying degrees of coronary disease. *JACC Clin Electrophysiol* 2023;9:1172-1180.
24. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-1872.
25. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:230-246.
26. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265-325.
27. Heijman J, Algalarrondo V, Voigt N, et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovasc Res* 2016;109:467-479.

28. Goette A, Corradi D, Dobrev D, et al. Atrial cardiomyopathy revisited-evolution of a concept: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, the Heart Rhythm Society (HRS), the Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2024;26:euae204.
29. Blomström-Lundqvist C, Naccarelli GV, McKindley DS, Bigot G, Wieloch M, Hohnloser SH. Effect of dronedarone vs. placebo on atrial fibrillation progression: a post hoc analysis from ATHENA trial. *Europace* 2023;25:845-854.
30. Heijman J, Hohnloser SH, Camm AJ. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future. *Europace* 2021;23(Suppl 2):ii14-ii22.
31. Saljic A, Heijman J, Dobrev D. Recent Advances in Antiarrhythmic Drug Therapy. *Drugs* 2023;83(13):1147-1160.
32. Mondéjar-Parreño G, Sánchez-Pérez P, Cruz FM, Jalife J. Promising tools for future drug discovery and development in antiarrhythmic therapy. *Pharmacol Rev* 2025;77:10001.
33. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Delpón E. IKur/Kv1.5 channel blockers for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:399-416.
34. Caballero R, de la Fuente MG, Gómez R, et al. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2346-2354.
35. Reiffel JA, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, et al. Real-world utilization of the pill-in-the-pocket method for terminating episodes of atrial fibrillation: data from the multinational Antiarrhythmic Interventions for Managing Atrial Fibrillation (AIM-AF) survey. *Europace* 2023;25:euad162.
36. Ruskin JN, Camm AJ, Dufton C, et al. Orally inhaled flecainide for conversion of atrial fibrillation to Sinus rhythm: INSTANT phase 2 trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2024;10:1021-1033.
37. Ip JE, Coutu B, Noseworthy PA, et al. Etipamil Nasal Spray for Recurrent Paroxysmal Supraventricular Tachycardia Conversion. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:2032-2034.
38. Roy A, Varela M, Chubb H, et al. Identifying locations of re-entrant drivers from patient-specific distribution of fibrosis in the left atrium. *PLoS Comput Biol* 2020;16:e1008086.
39. Markman TM, Geng Z, Epstein AE, et al. Trends in antiarrhythmic drug use among patients in the United States between 2004 and 2016. *Circulation* 2020;141:937-939.
40. Bazan V, Arana E, Rubio-Campal JM, et al. Spanish catheter ablation registry. 23rd official report of the Heart Rhythm Association of the Spanish Society of Cardiology (2023). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2024;77:1026-1036.
41. Camm AJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, et al. AIM-AF: A Physician Survey in the United States and Europe. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023838.

Si desea citar nuestro artículo:

Tamargo Menéndez J. La historia de los fármacos antiarrítmicos: un camino tortuoso marcado por los fracasos. *An RANM*. 2025;142(01): 51-60. DOI: 10.32440/ar.2025.142.01.rev05
