

#### IV. EMPLEO DEL ACETATO DE FLECAINIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA EXTRASISTOLIA VENTRICULAR

**Prof. Dr. Hugo F. Abitbol**, Profesor Titular.

**Prof. Dr. Jorge Califano**, Jefe de la Sección Cardiovascular.

Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas,  
Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

**Prof. Dr. Carlos D. Abate**, Profesor Adjunto.

**Dr. Pedro Beilis**, Jefe de Trabajos Prácticos.

Sexta Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín,  
Universidad Nacional de Buenos Aires.

#### RESUMEN

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia del acetato de flecainida en el tratamiento de pacientes con extrasistolia ventricular crónica estable.

Se utilizó una dosis unitaria de 2 mg/kg de peso, dividida en una dosis inicial de 1 mg/kg de peso y dos dosis posteriores de 0,5 mg/kg de peso cada 15 minutos, por vía intravenosa.

En todos los pacientes se practicó, previo a la experiencia, examen clínico completo, examen oftalmológico, radiografía de tórax y electrocardiograma.

Los pacientes fueron evaluados por registro electrocardiográfico continuo (Holter) durante 24 horas.

El estudio se realizó en 35 pacientes (26 varones y 9 mujeres) con edades comprendidas entre 21 y 75 años (promedio 52,9 años) de acuerdo con estrictos criterios de selección.

El promedio de extrasístoles ventriculares en el período de observación fue de 1.020 extrasístoles ventriculares por hora.

La supresión de la extrasistolia ventricular se logró en el 100 % de los pacientes, durando la misma entre 60 minutos y 24 horas. La supresión parcial se analizó a las 6, 12, 18 y 24 horas, obteniéndose los siguientes porcentajes:

71,4 % a las 6 horas

22,8 % a las 12 horas

8,6 % a las 18 horas

8,6 % a las 24 horas

Los efectos colaterales fueron mínimos.

Se concluye que la administración de una dosis unitaria de acetato de flecainida es útil en el control de la extrasistolia ventricular.

#### ABSTRACT

Flecainide acetate, a new benzamide antiarrhythmic agent, was studied after single-dose intravenous administration to 35 male and female patients with non life-threatening premature ventricular contractions (PVCs).

Prior Holter monitoring established that each patient had "stable" PVCs of at least 600/12 hours. PVC in 80 percent of the patients was attributed to underlying coronary heart disease and/or Chagas' disease. After the injections of flecainide acetate, cardiac rhythm was again monitored by Holter ECG recording for 24 hours.

All patients had 100 percent suppression of PVCs, ranging from 60 to 1440 minutes in duration. Average duration of suppression for all patients was more than 8 hours (498 minutes).

Followup at 6, 12, 18 and 24 hours showed statistically significant PVC reductions ( $p < 0.01$ ) when compared with control rates.

Side effects were trivial. The extended half-life of this new agent about 20 hours in cardiac patients may allow a convenient b. i. d. dosage schedule.

In our experience, flecainide acetate has shown to be exceptionally effective as total inhibition of premature ventricular contractions has been obtained in all patients.

Existe acuerdo general en considerar de alto riesgo a los pacientes que padecen cardiopatía isquémica en combinación con extrasistolia ventricular frecuente.<sup>(1, 2, 3)</sup> La prevalencia de esta combinación letal representa un problema no resuelto, tanto en lo que se refiere a la prevención como al tratamiento.<sup>(4)</sup>

La continua búsqueda de nuevas drogas antiarrítmicas ha permitido en los últimos años la incorporación de numerosos fármacos a la tera-

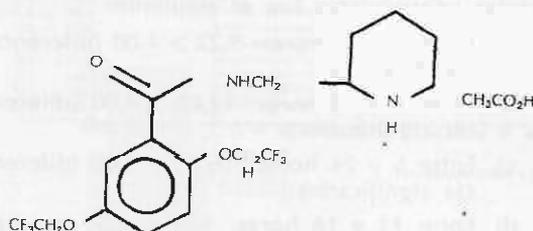
peútica clínica. Lamentablemente no existe aún en nuestra farmacopea ninguna droga que pueda considerarse ideal para su tratamiento, pero la posibilidad de identificar y tratar mejor una arritmia representa uno de los mayores avances en el manejo de las cardiopatías en el último decenio.

Este progreso ha despertado gran interés en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos básicos y la aplicación de nuevos agentes

antiarrítmicos a pacientes. El mecanismo íntimo de acción y las aplicaciones terapéuticas de las drogas antiarrítmicas son ahora mejor conocidas a la luz de los conocimientos aportados por la farmacología y su relación con las propiedades electrofisiológicas del músculo cardíaco.

Los antiarrítmicos ubicados en la clase 1, como la lidocaína, quinidina y procainamida, han contribuido a mejorar la terapéutica antiarrítmica; desafortunadamente la corta vida media de estas drogas, así como el hecho de que la lidocaína no puede administrarse por vía oral, han dificultado su uso prolongado. Sobre la base de la vida media, Ronfeld<sup>(2)</sup> refiere que significativo progreso se ha logrado con el advenimiento de fármacos que se deben administrar una o dos veces al día. Algunas nuevas drogas, como la flecainida, aprindina, tocainida, poseen esta cualidad.

El acetato de flecainida, ó 2,5 di (2,2,2 trifluoroetoxi)-N-(2-piperidilmetil) benzamida acetato, es un nuevo fármaco cardiodepresor efectivo en el tratamiento de las arritmias auriculares y ventriculares en pacientes,<sup>(6, 7 y 8)</sup> y en las arritmias inducidas en animales de experimentación con cloroformo, aconitina, metacolina y ligadura coronaria.<sup>(9, 10, 11 y 12)</sup>



Ha demostrado mayor potencia antiarrítmica, a dosis comparativas, que cardiodepresores clásicos como la quinidina, procainamida y lidocaína.<sup>(6)</sup>

Este compuesto fue sintetizado por J. R. Schmidt en 1975,<sup>(9)</sup> a partir de una serie de benzamidas caracterizadas por poseer en sus anillos uno o más átomos de hidrógeno sustituido por flúor y, además, una cadena lateral formada por una amida heterocíclica. En el núcleo benzamida existen dos grupos trifluoretoxi, uno en posición orto y el otro en posición meta. Se forma condensando la 2 aminoetilpiridina con 2,2,2 trifluor etil 2,5 (2,2,2 trifluoretoxi) benzoato, para dar un compuesto intermedio que es luego hidrogenado y ligado al ácido acético para formar el acetato de flecainida.<sup>(13)</sup>

Luego de su administración oral es casi completamente absorbida, y a las 2 ó 3 horas se obtiene el pico de máxima concentración plasmática. En la mayoría de los pacientes los niveles asociados con una supresión significativa de las extrasístoles varían en un rango de 200 a 400 nanogramos/ml. La vida media plasmática en sujetos sanos es en promedio de 14 horas, con un rango de 7 a 22 horas; sin embargo en pacientes cardíacos la vida media promedio puede llegar a 22 horas.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de dosis unitarias de acetato de flecainida en pacientes portadores de extrasístolia ventricular crónica estable.

## MATERIAL Y METODO

El estudio se realizó en 35 pacientes (25 varones y 10 mujeres) con edades comprendidas entre 22 y 72 años (promedio 52,9 años) portadores de extrasístolia ventricular crónica estable. La inclusión de los pacientes se realizó siguiendo estrictos criterios de selección; fueron admitidos al estudio todos aquellos pacientes en quienes se registró en las 12 horas previas al mismo más de 600 extrasístoles ventriculares, sin evidencias de trastornos hidroelectrolíticos ni intoxicación digitálica; habiendo interrumpido otras drogas antiarrítmicas por un período mayor al de cuatro vidas medias de las mismas.

TABLA 1  
Etiología de las extrasístoles ventriculares

Diagnóstico	Número de pacientes
Cardiopatía isquémica .....	17
Enfermedad de Chagas .....	8
Extrasístolia ventricular idiopática .....	5
Cardiopatía isquémica y enfermedad de Chagas .....	3
Enfermedad cardiovascular hipertensiva .....	1
Parasístolia .....	1

En todos los pacientes se practicó, previo a la experiencia, examen clínico completo, examen oftalmológico, radiografía de tórax, frente y perfil; amplio estudio bioquímico y electrocardiograma.

El acetato de flecainida se administró por vía intravenosa en dosis unitaria de 2 mg/kg peso de la siguiente forma: de comienzo, 1 mg/kg peso y con intervalos de 15 minutos dos dosis de 0,5 mg/kg peso cada una.

Los pacientes fueron evaluados por registro electrocardiográfico continuo (Holter) durante 24 horas, controlándose la frecuencia del pulso, presión arterial y frecuencia respiratoria en forma horaria.

Se analizaron los siguientes parámetros:

1. Supresión total de la extrasístolia ventricular.
2. Tiempo de latencia de la droga.
3. Duración de la supresión total de la extrasístolia ventricular.
4. Supresión parcial de la extrasístolia ventricular a las 6, 12, 18 y 24 horas.

Al día siguiente de la experiencia se repitió el examen clínico, oftalmológico, bioquímico y electrocardiograma.

## RESULTADOS

Todos los pacientes incluidos al iniciar el estudio completaron la experiencia mostrando buena tolerancia. Los efectos colaterales fueron mínimos: sequedad de boca en 4 pacientes; ligera cefalea en 4 pacientes; inyección conjuntival en 4 pacientes y congestión nasal en 1 paciente, no requiriendo en ningún caso medicación específica. Esos efectos colaterales fueron transitorios y probablemente durante la fase de distribución que se acompaña de niveles plasmáticos relativamente altos de flecainida.<sup>(14)</sup>

Los signos vitales mostraron modificaciones poco significativas. En todos los casos la frecuencia del pulso se incrementó en razón de la supresión de la extrasístolia ventricular. En 4 pacientes la presión arterial se incrementó luego de la administración de la droga hasta la tercera hora, normalizándose luego de la sexta hora. En los restantes pacientes no hubo modificaciones tensionales, no registrándose en ningún caso hipotensión arterial. La frecuencia respiratoria no sufrió modificaciones.

Pese a que se ha descrito en estudios experimentales en perros la acumulación de la flecainida en las porciones pigmentadas del ojo (iris y coroides),<sup>(14)</sup> los estudios oftalmológicos no mostraron cambios.

Los amplios estudios bioquímicos realizados no ofrecieron variantes estadísticamente significativas.

El estudio de los electrocardiogramas y registro continuo (Holter) realizados antes, durante y al finalizar la experiencia no mostraron cambios en la duración de los intervalos PR, QRS y QT.

El número de extrasístoles ventriculares previo al estudio varió de 90 a 3.000 por hora, con una media de 1.020 extrasístoles ventriculares/hora.

La supresión total de la extrasístolia ventricular se obtuvo en el 100 % de los casos, dentro de los 5 a 25 minutos de terminada la administración de la droga, y se mantuvo vigente en 25 pacientes (71,4 %) a las 6 horas; en 8 pacientes (22,8 %) a las 12 horas (tabla 2).

El tiempo de latencia de la droga, medido desde la primera dosis al momento de la supresión total de la extrasístolia ventricular se desplazó entre 5 y 25 minutos. La duración de la supresión total de la extrasístolia ventricular tuvo un rango sumamente amplio, oscilando entre 60 y 1.440 minutos. El intervalo de confianza para el tiempo de supresión total de la extrasístolia ventricular alcanzó al 71,4 % a las 6 horas, a 22,8 % a las 12 horas y a 8,6 % a las 18 y 24 horas.

El análisis de la varianza entre el estudio previo y la supresión parcial de la extrasístolia ventricular arrojó los siguientes resultados: a las 6 horas, 60,87 > 4,00 (diferencia altamente significativa); a las 12 horas, 34,54 > 4,00 (diferencia muy significativa); a las 18 horas, 20,40 > 4,000 (diferencia significativa), y a las 24 horas, 11,64 > 4,00 (diferencia significativa).

El análisis de la varianza entre los tiempos en que se controló la supresión parcial de las extrasístoles ventriculares fue el siguiente:

- Entre 6 y 12 horas: 9,22 > 4,00 (diferencia significativa).
- Entre 6 y 18 horas: 12,08 > 4,00 (diferencia significativa).
- Entre 6 y 24 horas: 16,03 > 4,00 (diferencia significativa).
- Entre 12 y 18 horas: 1,40 < 4,00 (no hay diferencia significativa).
- Entre 12 y 24 horas: 4,22 > 4,00 (ligera diferencia).
- Entre 18 y 24 horas: 0,84 < 4,00 (no hay diferencia significativa).

TABLA 2

### Supresión de extrasístoles ventriculares con una dosis única de acetato de flecainida

Porcentaje de supresión	Porcentaje de pacientes en los periodos evaluados				
	< 6 horas	6 horas	12 horas	18 horas	24 horas
100	35 (100 %)	25 (71,4 %)	8 (22,8 %)	3 (8,6 %)	3 (8,6 %)
84-100		28 (80,0 %)	17 (34,0 %)	14 (40,0 %)	12 (35,3 %)
50-100		32 (91,4 %)	26 (52,0 %)	22 (62,9 %)	18 (52,9 %)
50		3 (8,6 %)	9 (18,0 %)	13 (38,2 %)	17 (48,6 %)
N = 35					

Si se distribuyen los pacientes de acuerdo con el control de la frecuencia de extrasístoles ventriculares (fig. 1) se observa supresión parcial o

completa en todos los individuos dentro de las 6 horas iniciales. Entre las 12 y 18 horas sólo 2 pacientes habían recaído mostrando una ex-

trastolia ventricular de mayor frecuencia que los controles basales. A las 24 horas sólo 5 pacientes mostraron más extrasístoles ventriculares por hora que antes de la administración del ace-

tato de flecaínida. De los pacientes restantes, 18 presentaban adecuada supresión y 12 tenían excelente grado de supresión.

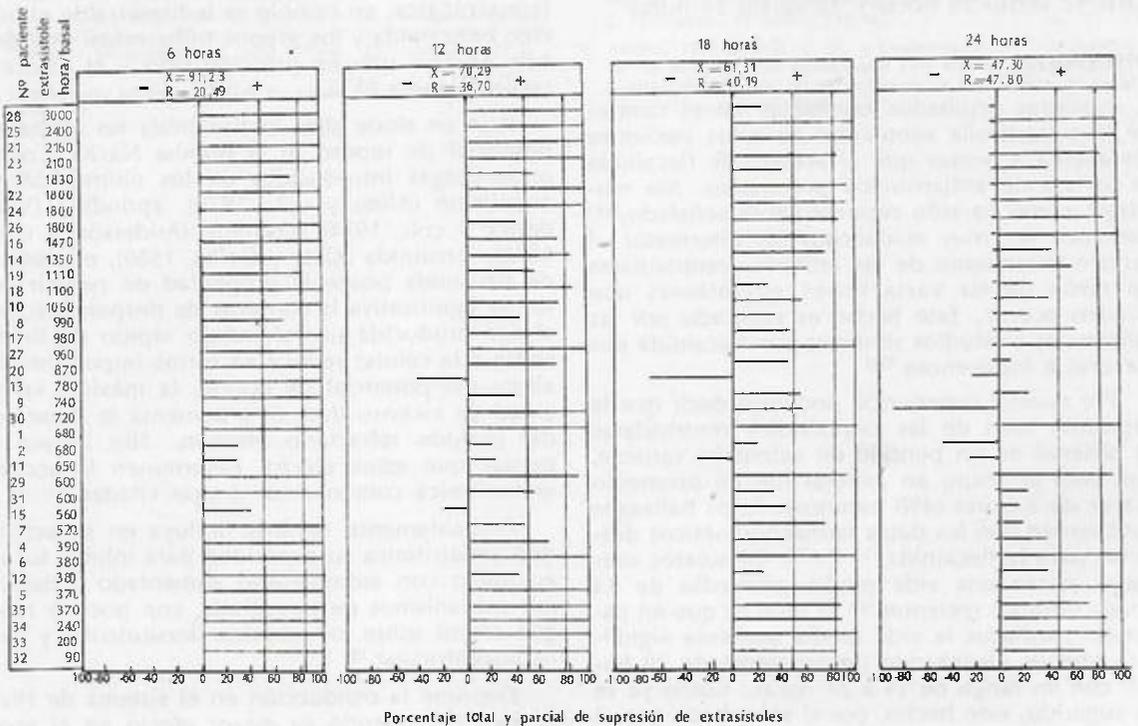


Figura 1. Mejoría de la extrasistolia ventricular en 35 pacientes cardíacos. Efecto de una dosis única de acetato de flecaínida a intervalos de 6 horas.

Una visión global de la respuesta al acetato de flecaínida provee información concerniente a la variabilidad y tendencia central (fig. 2). La distribución de los valores controles de extrasístoles ventriculares parece diferente de los valores horarios (cada 6 horas) en el seguimiento; de particular interés son el notable estrechamiento del rango de la extrasistolia ventricular (mínimo-máximo) y la clara disminución del promedio de extrasístoles ventriculares/hora que se observa a través de todo el período de estudio.

Ya que estos datos llenan los requisitos del diseño estadístico tipo bloque repetitivo, se pudo realizar un análisis de la varianza para obtener una medida de la significación global. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las extrasístoles ventriculares por hora en controles y en cada uno de los 4 intervalos estudiados. Además de esto la prueba de suma de rangos no paramétrica de Wilcoxon se utilizó para clasificar variables seleccionadas para diferencias significativas. Una desviación normal aproximada de 3 (estadística de suma de rangos de Wilcoxon) es significativa al nivel de 0,01; una desviación normal de 2 a nivel de 0,05 (nosotros utilizamos aquí el nivel más conservador de

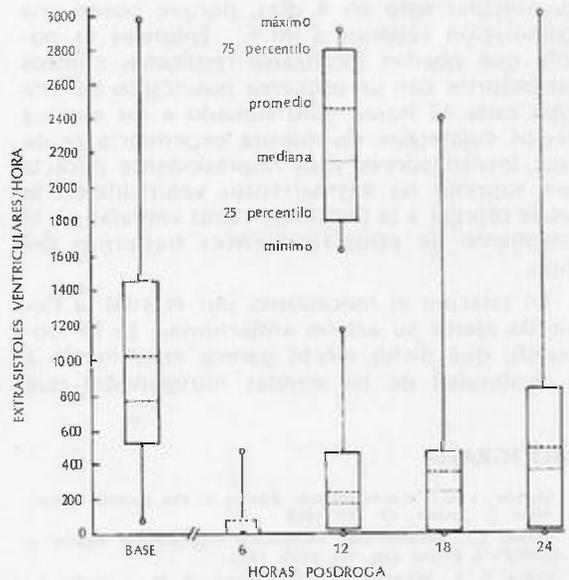


Figura 2. Distribución de las extrasístoles ventriculares en el trazado basal y a las 6, 12, 18 y 24 horas, luego de una dosis única de acetato de flecaínida.

0,01). Basados en esta prueba, el promedio de extrasístoles basales difiere significativamente de todos los intervalos de seguimiento. Más aún, los intervalos a las 6 horas difieren de los intervalos a los 12, 18 y 24 horas ( $p < 0,01$ ), igual que en el intervalo de 12 versus 24 horas. Dos comparaciones no fueron significativas a nivel de 0,01, 12 versus 18 horas y 18 versus 24 horas.

## DISCUSION

Nuestros resultados favorables en el control de la extrasístolia ventricular de estos pacientes los alienta a pensar que el acetato de flecainida es un agente antiarrítmico promisorio. Sin embargo, como ha sido recientemente señalado,<sup>(15)</sup> debemos ser muy cuidadosos en interpretar el exitoso tratamiento de las arritmias ventriculares en razón de las variaciones espontáneas que pueden ocurrir. Este hecho es superado por las referencias a estudios similares con flecainida por vía oral e intravenosa.<sup>(14)</sup>

Por nuestra experiencia podemos decir que la supresión total de las extrasístoles ventriculares se observó en un período de extensión variable, que para el grupo en general fue en promedio mayor de 8 horas (498 minutos). Estos hallazgos concuerdan con los datos farmacocinéticos descritos para la flecainida.<sup>(14,16,17)</sup> En sujetos normales posee una vida media promedio de 14 horas; estudios recientes<sup>(17,18)</sup> indican que en pacientes cardíacos la vida media aumenta significativamente, alcanzando un promedio de 20 horas, con un rango de 14 a 27 horas. Como ya se ha sugerido, este hecho, por sí solo, hace que el advenimiento de la terapéutica con acetato de flecainida sea sumamente interesante.

Basados en tan larga vida media, uno puede esperar que con la terapéutica oral se logre alcanzar concentraciones plasmáticas estables, aproximadamente en 4 días, porque posee una acumulación superior a 90%. Entonces es posible que puedan alcanzarse resultados clínicos satisfactorios con un esquema posológico de una dosis cada 12 horas. Ello sumado a los escasos efectos colaterales de nuestra experiencia (y de otros investigadores y su impresionante eficacia para suprimir las extrasístoles ventriculares, le puede otorgar a la flecainida claras ventajas en el tratamiento de estos frecuentes trastornos del ritmo.

En relación al mecanismo por el cual la flecainida ejerce su acción antiarrítmica se ha observado que dicho efecto parece estar ligado a la alcalinidad de las amidas nitrogenadas que

componen las benzamidas, y a la naturaleza de la unión entre el anillo heterocíclico y el resto de la estructura. La integridad de la cadena lateral formada por el anillo heterocíclico no es elemental para conservar su actividad antiarrítmica, y se han realizado considerables variaciones estructurales con pocas modificaciones en su acción farmacológica; en cambio es indispensable el núcleo benzamida y los grupos trifluoretóxi que deben hallarse uno en posición orto y el otro en posición meta.<sup>(13)</sup>

Aun en dosis altas la flecainida no afecta el potencial de reposo ni la bomba Na/K. Como otras drogas introducidas en los últimos años, mexiletine (Allen y col., 1970), aprindina (Verdonck y col., 1974) tocainide (Anderson y col., 1978), lorcainida (Klatz y Golbs, 1980), el acetato de flecainida posee la propiedad de reducir en forma significativa la corriente de despolarización rápida producida por el influjo rápido de iones sodio a la célula; reduce en forma importante la altura del potencial de acción, la máxima velocidad de ascenso (fase 0) y aumenta la duración del período refractario efectivo. Ello induce a pensar que estos efectos determinen la acción antiarrítmica común a las drogas citadas.<sup>(18)</sup>

Probablemente también influya en su actividad antiarrítmica su capacidad para inhibir focos ectópicos con automatismo aumentado y deprimir mecanismos de re-entrada, con poco o ningún efecto sobre los nódulos sinoauricular y auriculoventricular.<sup>(6)</sup>

Deprime la conducción en el sistema de His-Purkinje, ejerciendo su mayor efecto en el segmento H-V; no posee acciones anticolinérgicas ni antiadrenérgicas alfa o beta.<sup>(19)</sup>

La flecainida es una droga que puede ubicarse en el tipo o clase 1 de la clasificación de Vaughn Williams, y por su estructura química responde a la fórmula general referida para las drogas consideradas "no específicas" por Papp y Szekeres, con capacidad para unirse a los grupos hidrógenos de la membrana, y actuar de acuerdo con la teoría de ocupación de la membrana.

## Agradecimiento:

Los autores agradecen la colaboración prestada por los doctores Daniel L. Peroni (Servicio de Cardiología del Hospital El Carmen), Francisco Femenía (Servicio de Cardiología del Hospital Español), Juan Jesús Fugazzotto (Servicio de Oftalmología del Hospital E. Cívil), Pedro Pablo Lémole (Servicio de Radiología del Hospital Central), Samuel Córdón (Bioquímico) y al Dr. M. D. Ré, de Riker Laboratories.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stamler, J. C.: "Cardiovascular disease in the United States". *Amer. J. Cardiol.*, 10, 319, 1962.
2. Kuller, L.: "Sudden and unexpected nontraumatic deaths in adults". *J. Chron. Dis.*, 19, 1965, 1962.
3. Vedim, J. A.; Wilhelmsson, C.; Bolander, A. M., y Werko, L.: *Acta Med. Scand.*, Suppl. 515, 1, 1971.
4. Ronfeld, R. A.: "Comparative pharmacokinetics of new antiarrhythmic drugs". *Am. Heart J.*, 100, 978, 1980.
5. Orning, O. M.: "Electrophysiologic effects of flecainide acetate in arrhythmias". *Abstracts World Congress of Cardiology*, 8th, Tokio, sept. 17-23, 1978.
6. Somani, P.: "Antiarrhythmic effects of flecainide". *Clin. Pharm. Ther.*, 27, 4, 464-470, abril 1980.
7. Bender, P.; Brisse, B., y Cronhein, G.: *German J. of Cardiol.*, 68, 4, abril 1979.
8. Hoback, J.; Hodges, M.; Francis, G.; Sharma, B., y Asinger, R. W.: "Flecainide, a new antiarrhythmic agent: effects on ventricular premature beats". *A. H. A. Abstracts Circulation*, vols. 57 y 58, supl. II, octubre 1978, p. II-246.
9. Schmidt, J. R.; Seebeck, B. D.; Henrie, C. L., y Kvan, D. C.: "Some antiarrhythmic actions of a new compound, R 818, in dogs and mice". *Fed. Proc.*, 34, 775, 1975.

10. Hodess, A. B.; Follansbee, W. P.; Spear, J. F., y Moore, E. N.: "Electrophysiological effects of a new antiarrhythmic agent, flecainide on the intact canine heart". *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1:427-439, 1979.
11. Verdow, P. D.; Deckers, J. W., y Conard, G. J.: "Antiarrhythmic and hemodynamic actions of flecainide acetate in ischemic porcine heart". *J. of Cardiovasc. Pharmacol.*, 1:473, 486, 1979.
12. Hodess, A. B.; Follansbee, W. P.; Spear, J. F., y Moore, E. N.: "Electrophysiological effects of a new antiarrhythmic agent". *A. J. Cardiol.*, 41, 996-1003, 1978.
13. Banitt, E. H.; Broen, W. R.; Coyne, W. E.: "Antiarrhythmics. Synthesis and antiarrhythmic activity of N-(piperidylalkyl) trifluoretoxi benzamidas". *J. Med. Chem.*, 821, vol. 20, Nº 6, 1977.
14. Investigators brochure (R 818) flecainide acetate. Riker Laboratories Inc.
15. Anon: "Measuring antiarrhythmic drug efficacy by suppression of asymptomatic ventricular arrhythmias". *Ann Int. Med.*, 91: 480, 1979 (Editorial).
16. Intern package insert (18 mayo 1981). Riker Laboratories Inc.
17. Anderson, J. L.; Stewart, J. R.; Perry, B. A., y col.: "Oral flecainide acetate for treatment of ventricular arrhythmias". *N. Engl. J. Med.*, 305, 473, 1981.
18. Campbell Cowan, J., y Vaughn Williams, E. M.: "Characterization of a new oral antiarrhythmic drug, flecainide". *European J. Pharmacol.*, 73 (1981), 333-342.
19. Abitbol, H. F.; Abate, C. D., y Cusimano, L. V.: "Tratamiento de las arritmias digitaloinducidas con acetato de flecainida". Cuartas Jornadas de Investigación de la Universidad Nacional de Cuyo, agosto de 1980.