

Haroldo Ornar Sgammini
Maria Cristima Evequoz
Roberto Chuit
Robert Atti
Norberto Oscar Santamarina
Emilio Kuschnir

TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS DE ALTO RIESGO DE MUERTE SÚBITA EN LA CARDIOPATÍA CHAGÁSICA CRÓNICA CON MEXILIENTE ORAL. EVACULACIÓN CON MONITOREO ELETETROCARDIOGRÁFICO AMBULATORIO DE 24H (HOLTER)

De un grupo de 250 pacientes chagásicos estudiados con Holter de 24h se seleccionó una muestra de 20 pacientes de ambos sexos en base a presentar extrasistolia ventricular (EV) frecuente (mas de 1000 EV por día y más de 100 por hora) y repetitiva (descargas dobles, salvas de taquicardia , ventricular). Esos pacientes estan comprendidos en los grupos I (60%) y II (40%) de la clasificación clínico-hemodinámica. En 9 casos se evaluó la reproductibilidad de la arritmia en 2 registros de Holter de 20 y en 4 de ellos, después de la administración de placebo.

Todos los registros fueron analizados en "tiempo real", latido a latido.

A todos los pacientes se les administró mexiletine oral 800 mg por día en dosis fracciosada cada 6 horas y en el séptimo día de administración se practicó un nuevo registro de Holter de 24 h.

La muestra presentó un promedio de 135 episodios de taquicardia ventricular de 5 ó más latidos en el control basal, reduciéndose en 97% durante el efecto del fármaco. Las salvas de 3 ó 4 EV se presentaron con un promedio de 376 en 24h, reduciéndose en 93% durante el tratamiento mientras que las duplas se redujeron en 90% (de 1180 a 120 episodios en 24h). En conjunto, se obtuvo una reducción del 93% en el número diario de formas repetitivas. La EV aislada se redujo 69% por efecto de la droga. El 95% de los pacientes presentaba además de la EV severa alteraciones en el sistema excitoconductor (disfunción sinusal 35%, bloqueo intraventricular bi o trifascicular 50%, BRD 80%) en el control basal, trastorno que no se modificó por efecto de la droga a las dosis utilizadas.

Se observaron efectos secundarios gastrointestinales en el 20% de los pacientes y neurológicos en 10%, siendo en todos los casos de escasa significación clínica permitiendo continuar la medicación con las dosis preestablecidas.

Se concluye que mexiletine en dosis de 800 mg/días redujo la presentación de arritmias repetitivas o malignas en forma casi selectiva en pacientes chagásicos con alto riesgo de muerte súbita por arritmia a pesar de presentar bajo grado de comprometimiento miocárdico.

En cualquier cardiopatía, la coexistencia de arritmia ventricular severa incrementa el riesgo de muerte ¹.

La cardiopatía chagásica es motivo de permanente preocupación por su alta prevalencia y por la complejidad de sus manifestaciones: alteraciones contráctiles, afectación selectiva del sistema excitoconductor y presencia de actividad ectópica ventricular ^{2,3}.

La muerte súbita es un evento frecuente en el curso de la cardiopatía chagásica ^{2,3}, aún en pacientes con discreto daño miocárdico que presentan arritmias ventriculares malignas ⁴⁻⁶.

La difusión del monitoreo electrocardiográfico ambulatorio ha permitido conocer que la sola presencia de

arritmia ventricular no define la existencia de cardiopatía y menos aún el pronóstico. La extrasistolia ventricular (EV) repetitiva, sea en duplas o salvas de taquicardia (TV) son las formas que frecuentemente predicen la muerte súbita cuando se presentan, en el curso de una cardiopatía orgánica ^{1,5,7,8}.

Nuestra experiencia en la evaluación de pacientes chagásicos con monitoreo electrocardiográfico ambulatorio de 24h, repetida con diferentes intervalos de tiempo, sin efecto de drogas y con el uso de placebo, nos ha permitido destacar, en esos pacientes, con gran número de latidos ectópicos ventriculares: a) constancia en el grado de severidad de la arritmia cuando se comparan períodos de 24 h del re-

gistro b) variabilidad espontánea, entre la máxima y la mínima frecuencia horaria superior al 90% y c) tendencia a incrementar la arritmia durante la vigilia en relación con las horas de sueño en el 75% de los casos*.

Esas características de la arritmia en pacientes chagásicos establecen la necesidad de períodos de control de 24h para valorar los cambios inducidos por fármacos.

El análisis de los registros Holter de pacientes chagásicos con arritmia ventricular frecuente es particularmente difícil y el uso de computadoras para conteo automático induce errores importantes.

La presencia casi constante en el ritmo de base de complejos QRS ensanchados por los bloqueos e intraventriculares y EV habitualmente polimorfa, con más de 3 focos ectópicos de acoplamiento variable dificulta el reconocimiento de esos complejos por el equipo e impide el recuento de eventos repetitivos^{9,10}.

Las dificultades antes mencionadas obligan a un análisis en "tiempo real", latido por latido, de los registros a fin de cuantificar la incidencia verdadera de la EV y en particular de las formas repetitivas.

En la elección de un agente antiarrítmico es necesario considerar la casi constante asociación de trastornos de la excitación en diferentes niveles: disfunción sinusal, bloqueo auriculo-ventricular e intraventricular, susceptibles de agravarse por el efecto depresor de la mayoría de esos fármacos¹¹.

El mexiletine es una droga de las llamadas "congéneres de lidocaína" que ha demostrado propiedades antiarrítmicas en el uso experimental y clínico. No provoca cambios en la frecuencia de descarga ni en el tiempo de recuperación del nódulo sinusal, no modifica el tiempo de conducción y el período refractario auricular, prolonga ligeramente el período refractario del nódulo AV y acorta el período refractario del sistema de His Purkinje¹¹.

Consideradas las dificultades terapéuticas que presenta la cardiopatía chagásica por las características de su arritmia ventricular así como por los defectos asociados de la excitación, nos proponemos evaluar la eficacia de un agente antiarrítmico en pacientes portadores de fórmulas repetitivas de EV considerados como bajo alto riesgo de muerte súbita.

Material y métodos

La muestra fue seleccionada a partir de 250 pacientes con cardiopatía chagásica estudiados en el Departamento de Arritmias, con monitoreo electrocardiográfico ambulatorial de 24 h (Holter) analizados en "tiempo real", con identificación y recuento de latidos ectópicos.

Se separaron 20 pacientes de ambos sexos que reunieron los siguientes criterios: 1) presencia de EV frecuente, (más de 100 por hora o más de 1000 por día); 2) presencia de formas repetitivas de arritmia ventricular (duplas o crisis de TV); 3) ausencia de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, sin ninguna medicación concomitante; 4)

ausencia de toda otra causa de cardiopatía^{5,12,13}.

El examen de esos pacientes se complementó con registros de electrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivaciones telerradiografía de tórax y angiografía radioisotópica con cámara gamma.

Esos pacientes recibieron una dosis oral diaria de 800 mg de mexiletine, fraccionada cada 6 h.

Con el objetivo de alcanzar un estado estable en la concentración plasmática, se mantuvo esa dosificación durante una semana.

En todos los pacientes, fue repetido, el séptimo día de administración de la droga, un monitoreo electrocardiográfico ambulatorio de 24h, y un ECG convencional de 12 derivaciones. Además de la EV, todos los pacientes presentaron otras alteraciones en su ECG convencional de base.

En los primeros 9 pacientes, se practicaron 2 registros de 24h sin medicación, uno previo y uno posterior al tratamiento, con la intención de evaluar la variabilidad espontánea y la reproductibilidad de la arritmia en ese grupo de pacientes. Asimismo, en 4 de ellos, se repitió el estudio bajo efecto de placebo, limitando los controles sin tratamiento a ese grupo dado el alto riesgo arrítmico de esos pacientes.

Se utilizaron para el estudio dos sistemas Holter, un equipo I.C.R de un canal y un equipo Fulkuda de 2 canales con analizador automático de arritmias.

Todos los registros fueron analizados en "tiempo real", latido a latido, escrutándose por separado los latidos ectópicos y las formas repetitivas. La interpretación de las arritmias en los registros en papel a 25 mm/s fue realizada en forma independiente por 3 observadores entrenados.

De acuerdo a los criterios de admisión, la muestra de 20 pacientes quedó con una edad promedio de 45,5 años (26 a 65) integrada por 12 (60%) pertenecientes al grupo I de la clasificación clínico-hemodinámica¹² y 8 (40%) al grupo II.

El grupo I incluye pacientes sin síntomas ni signos de insuficiencia cardíaca, sin cardiomegalía (relación cardiorácica < 0,50) y con gasto cardíaco, volúmenes ventriculares y fracción de eyección ventricular normales en reposo y esfuerzo. El grupo II presenta ligera a moderada cardiomegalía, sin insuficiencia cardíaca clínica y con alteraciones hemodinámicas que evidencian reducción de la reserva cardíaca.

El bloqueo de rama derecha se presentó en el 80% de los casos; aislado en el 30% y asociado a hemibloqueo anterior izquierdo en el 50%.

Disfunción del nódulo sinusal se diagnosticó en el 35% de los pacientes, asociada a trastornos de conducción intraventricular en el 20%.

En el 10% de los casos el bloqueo intraventricular bifascicular se asoció a bloqueo AV de primer grado (trifascicular?).

El 95% de los pacientes presentaron alteraciones severas de la excitación.

Arritmia supraventricular se encontró en el 95% de los pacientes, extrasístoles auriculares aisladas en 70%, crisis breves de taquicardia auricular en 15% y ritmos auriculares ectópicos en 30%. Dos pacientes (10%) tenían un marcapaso definitivo implantado por disfunción del nódulo sinusal.

Resultados

La tabla I muestra la frecuencia de las distintas formas de arritmias ventriculares registradas en el Holter de control (pretratamiento).

Tabla I - Arritmia ventricular severa en cardiopatía chagásica, n. casos 20.

Eventos	Incidência de eventos ectopicos (X)	
	Promedios	Extremos
Taquicardia ventricular		
(> 4 latidos)	135	(1-1222)
Salvas (3 y 4 latidos)	376	(2-5012)
Salvas de 2 latidos (duplas)	1180	(8-5012)
EV aisladas	13575	(1547-38006)
Latidos etopicos		
Totales	17395	(1563-63010)

(X) Evaluacion con Holter de 24 h, lectura en "tiempo real".

En los 20 pacientes se registraron un promedio de 13 575 latidos ectópicos ventriculares aislados (EV aisladas) por paciente en 24h (valores extremos 1547 y 38.006). Todos los pacientes presentaron polimorfismo con 3 ó más focos aparentes. Las descargas dobles (duplas) se presentaron con una frecuencia media 1180, en 24h (entre 8 y 7262) mientras que se registraron 376 salvas de 3 ó 4 latidos ventriculares sucesivos (entre 2 y 5012). Las TV de 5 ó mas latidos consecutivos se presentaron 135 veces por día (entre 1 y 1222), hallándose un promedio de 17.395 latidos ventriculares ectópicos (1563-63010) registrados en 24h.

Las descargas dobles se redujeron en 90% (desvío standard 10%); las salvas de 3 y 4 latidos en 93% (desvío standard 11%) y las taquicardias ventriculares disminuyeron en 97% (desvío standard 7%). Las EV aisladas se redujeron en 60% (desvío standard 21%) y EV totales se redujeron 72% (desvío standard 11%) destacándose la reducción en las formas repetitivas en conjunto de 93% (desvío standard 10%).

El análisis del comportamiento individual permite establecer que el 90% de los pacientes redujeron en más del 75% el número de formas repetitivas o malignas.

La TV se suprimió completamente en el 82% de los casos.

En ninguno de los pacientes se comprobó agravación de la alteración previa de la excito conducción ni cambio significativo en los intervalos PQ QRS, QTc y RR bajo efecto del tratamiento instituido. Las diferentes manifestaciones de arritmia supraventricular no se modificaron bajo dicho tratamiento. Solamente 1 paciente

incrementó la frecuencia del bloqueo SA de segundo grado.

Los efectos indeseables referidos a la esfera digestiva, consistentes en acidez, epigastralgia y náusea, estuvieron presentes en el 20% de los pacientes. En la esfera neurológica, se presentaron zumbidos, marceos o temblor en 2 casos (10%). En ningún caso los efectos secundarios determinaron la suspensión del tratamiento ni la modificación de la dosis preestablecida.

Comentarios

Esta muestra de 20 pacientes chagásicos elegidos en base al alto grado de riesgo de muerte súbita por arritmia ventricular repetitiva o maligna es homogénea y provee un modelo clínico para valoración del efecto antiarrítmico de la droga ^{4,6}.

La arritmia ventricular de esos pacientes debe interpretarse como una variable independiente en la determinación del riesgo de muerte ya que todos presentan escaso comprometimiento contráctil y libres de insuficiencia cardiaca o cardiomegalía significativa (fig. 1 y 2).

El sistema Holter es un método eficaz para identificar la severidad y frecuencia de las arritmias ventriculares en registros de 24h. Deben destacarse las dificultades que ofrecen las arritmias complejas de la cardiopatía chagásica crónica cuando se las intenta analizar con el auxilio de las computadoras de uso rutinario ya que asocian a los severos trastornos de excitoconducción la presencia de extrasístolia supraventricular y ventricular polimorfa y repetitiva ⁹.

En nuestro criterio, esas características obligan al recuento en "tiempo real", con visualización en imagen detenida de los complejos cuando se requiere identificar los eventos y más aún cuando es necesario reconocer y cuantificar las formas repetitivas (fig. 3).

En esos pacientes la administración de 800 mg/día de mexiletine por vía oral produjo una reducción casi selectiva del número diario de eventos malignos o repetitivos.

La reducción mayor del 75% de los eventos repetitivos obtenida en el 90% de los casos asegura la efectividad terapéutica del mexiletine ^{9,13} en el tratamiento de las arritmias de la cardiopatía chagásica, según criterio establecido ⁹.

Si bien hubo un 30% de efectos colaterales en esos pacientes, no se presentaron efectos depresores sobre la excitoconducción por acción del fármaco a pesar de que el 95% de los casos presentaban previamente severas alteraciones del nódulo sinusal, nódulo aurículo-ventricular.

Puede considerarse que la reducción del número de eventos repetitivos o malignos constituye un recurso válido en la prevención de la muerte súbita en pacientes chagásicos de alto riesgo arrítmico aunque ese criterio solo podrá ser confirmado por el seguimiento a largo plazo de esos pacientes.

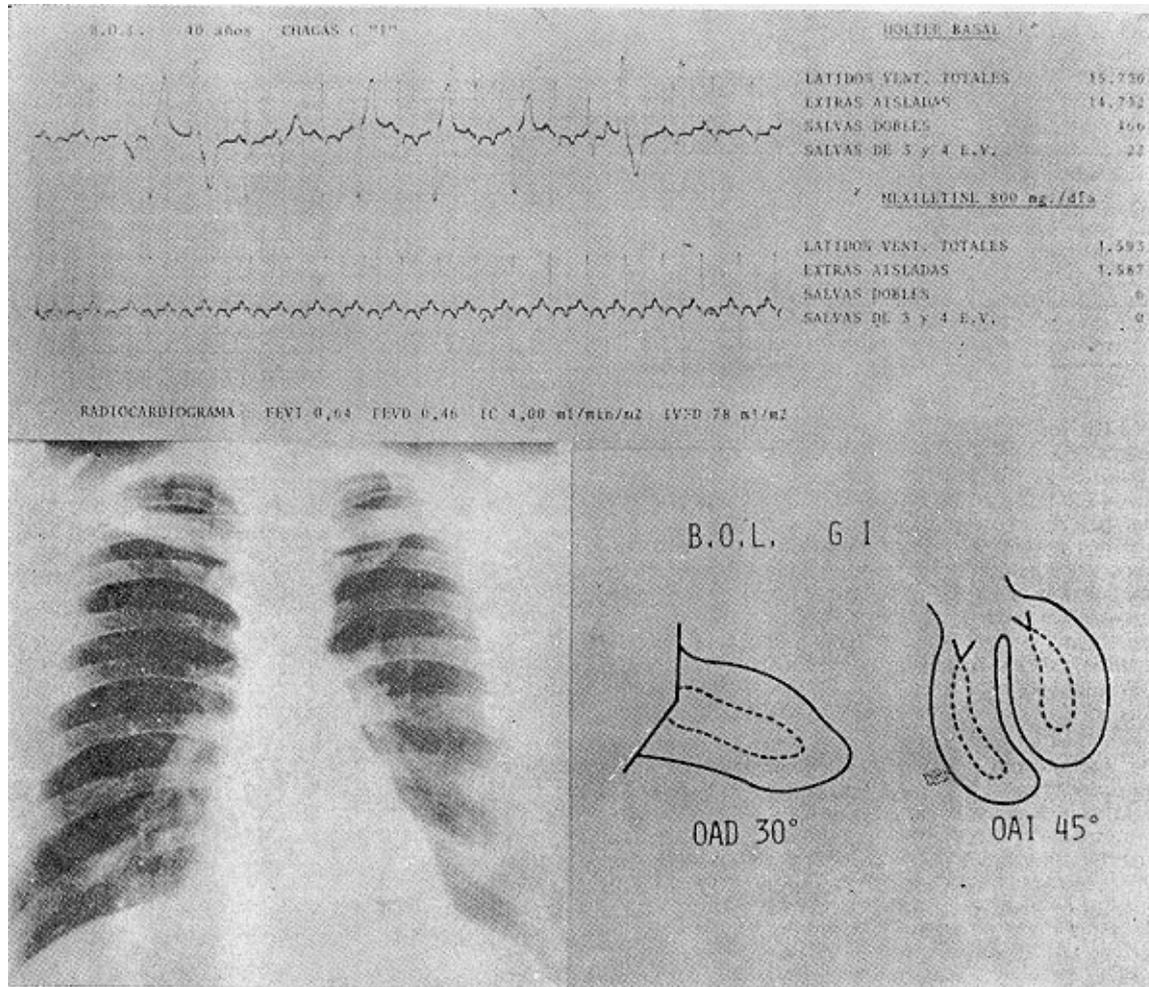


Fig.1- Radiografía, esquema del radiocardiograma, valores de sus medidas y fragmento del registro electrocardiográfico ambulatorio antes y después de la administración de mexiletine en un paciente del grupo I.

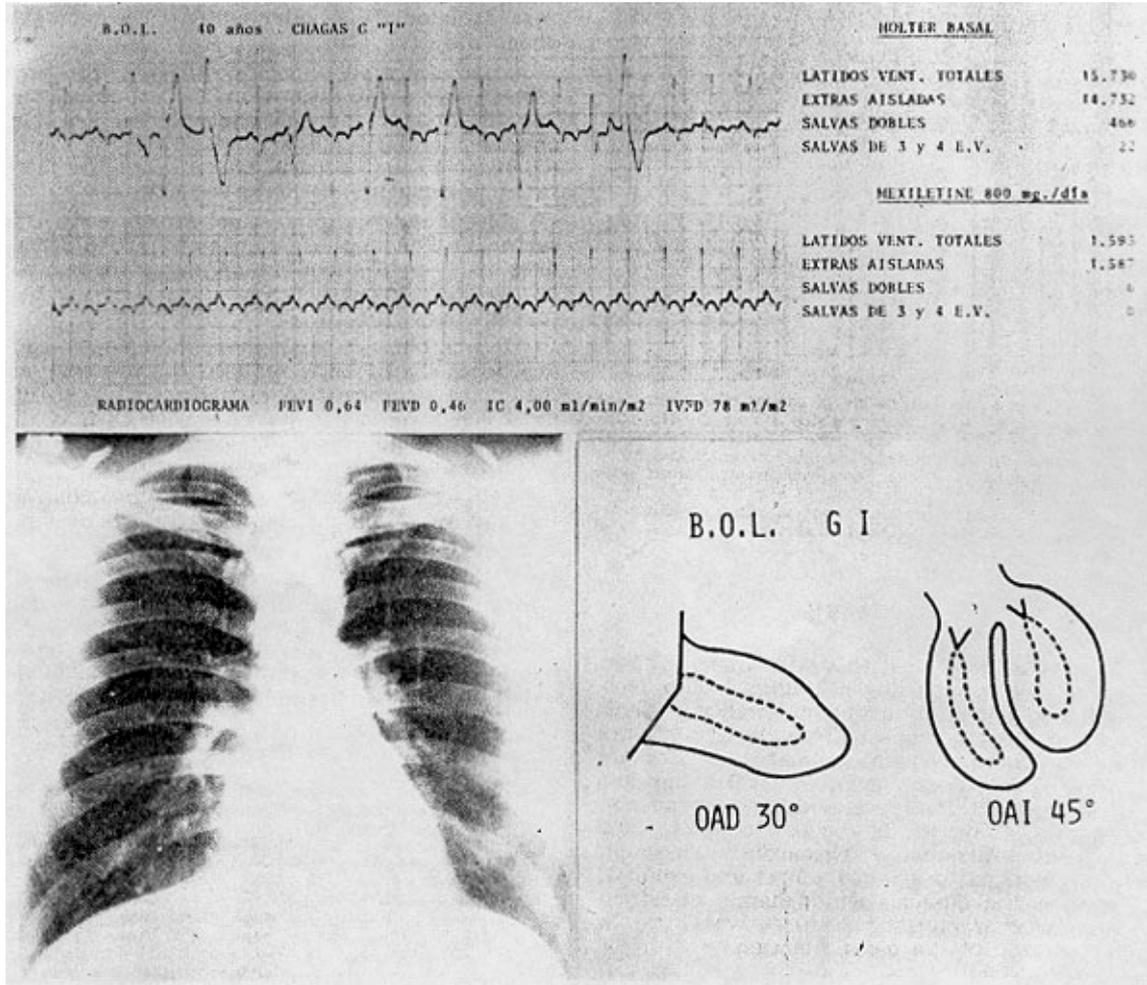


Fig.2- Radiografía, esquema del radiograma, valores de las medidas y fragmento del registro electrocardiográfico ambulatorio antes y después de la administración de mexilienes en un paciente del grupo II.

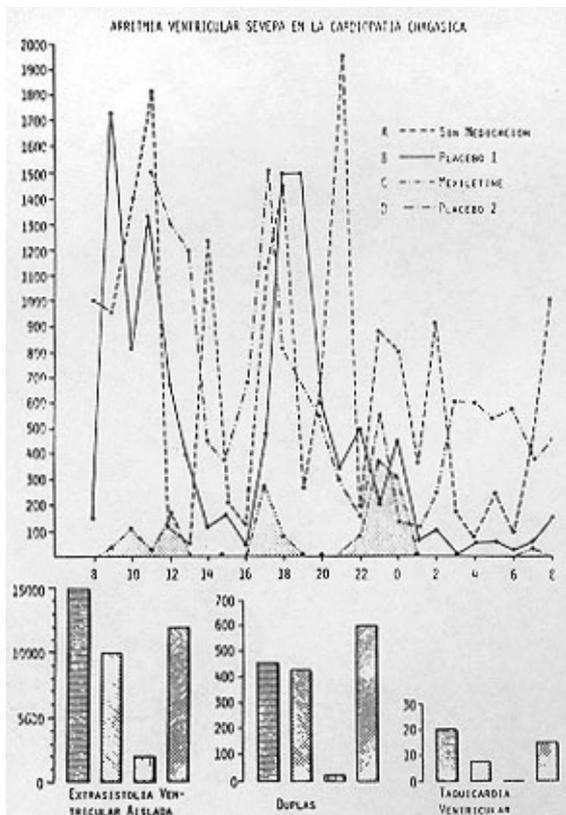


Fig.3- Frecuencia horaria de la extrasistolia ventricular en un paciente chagásico en registro Holter de 24 hs obtenido bajo 4 condiciones. La parte inferior representa el número total de los diferentes eventos, observándose en la primera columna el número total de eventos presentados sin medicación; en la segunda, con el uso de placebo 1; en la tercera, el cambio producido por la administración del mexiletine y en la cuarta el número de eventos bajo efecto placebo 2.

Summary

A group of 250 patients with Chagas' disease was monitored using a 24-hour Holter technique and a sample group of twenty patients of either sex was chosen from the group since they presented frequent premature ventricular beats (PVB) (more than 1000 PVB a day and more than 100 PVB per hour) and repetitive premature ventricular beats (couplets and bursts of ventricular tachycardia). These patients belonged to group I (60%) and group II (40%) in the clinical hemodynamic classification. The characteristic features was little or no alteration of the heart function.

The reproducibility of this arrhythmia was evaluated in nine cases, with two of the 24 hour Holter records and in four cases after the administration of placebo. Thus we obtained a group of patients with a little functional involvement but a high risk of sudden death due to the fact that they could undergo a severe or malignant ventricular arrhythmia. Because of its characteristic reproducibility and severity, this arrhythmie has become an especially apt clinical model for evaluating the therapeutic properties and the secondary effects of an antiarrhythmic drug. On the basis of our experience, the "real time" reading of a 24-hour Holter record is considered to be essential for an adequate evaluation and quantification of this kind of complex arrhythmia.

All patients were given mexiletine 800 mg/day q.i.d. orally; on the seventh day of drug therapy, a new 24 hour Holter record was obtained. The sample showed an average of 135 episodes of ventricular tachycardia (VT) of five or more beats from standard control, that is, a decrease of 97% under the drug effect.

Three or four PVB bursts occurred with an average of 376 in 24 hours and they decreased in 93% during the treatment, while the couplets decreased in 93% from 1180 to 120 episodes in a 24 hour period.

A decrease of 93% in the daily number of repetitive PVB was obtained as an overall figure. Isolated PVB underwent a 69% decrease under the drug effect.

Apart from PVB, 95% of the patients presented severe alterations in the stimulus-conduction system (sinusal dysfunction 35%, bi or trifascicular bundle branch block 50%, RBBB 80%) in the basal control, but the alteration was not modified by the drug.

Secondary gastrointestinal effects were observed in 20% of the patients and neurological ones in 10% of them. In all cases there was hardly any clinical relevance thus allowing the preestablished protocols to be continued.

It was observed that mexiletine in 800 mg/day doses significantly reduced the presence of malignant or repetitive arrhythmias in an almost selective way in patients with Chagas disease with high risk of sudden death in spite of a low rate of functional involvement.

In these patients with severe pre-existing troubles of stimulus conduction, no depressor effects of the drug were observed.

The significant decrease in the malignant forms of ventricular arrhythmias and the lack of deleterious effect over the stimulus-conduction system make mexiletine a valuable therapeutic resource in the prevention of sudden death due to arrhythmia in Chagas' disease.

Referencias

1. Lown, B. - Sudden cardiac death: The major challenge confronting contemporary cardiology. *Am J. Cardiol.* 43: 313, 1979.
2. Rosebaum, M. - Primer Simposio Argentino de Miocardiopatías. Fed. Arq. de Cardiología (Resúmenes) Rosario, 1979.
3. Castagnino, H.; Thompson, A. C. - *Cardiopatía Chagásica* Ed. Kapelus, Buenos Aires, 1980.
4. Vera, T., Bulacio, M.; Evequoz, C.; Nota, C.; Sgammini, H.; Santamarina, N.; Kuschner, E - Importancia pronóstica de la extrasistolia ventricular compleja en la miocardiopatía chagásica XVIII Congreso de la Cardiología Argentina X Congreso Sudamericano de Cardiología, Buenos Aires, 1981 (resumen)
5. Vismara, L.; Amsterdam, E. A.; Mason, D. T -Relation of ventricular arrhythmias in the late hospital phase of acute myocardial infarction to sudden deaths after hospital discharge. *Am. J. Med.* 59: 6, 1975.
6. Chiale, P. A.; Halpern, M. S.; Nau, J.; Gabrielli, A.; Tambussi, A.; Przybylski, J.; Laari, J O.; Elizard, M. E.; Rosebaum, M. - Las arritmias ventriculares malignas de la miocarditis crónica chagásica. Un modelo clínico para el estudio de la muerte Súbita por fibrilación ventricular. Resumen del XIX Congreso de la Cardiología Argentina n° 106. V. Giardino, 1979.
7. Maron, B. J. Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients

- with hypertrophic cardiomyopathy: A prospective study. *Am. J. Cardiol* 48: 252, 1981.
8. Ruberman, W.; Weinblatt E.; Goldberg, J. D; Frank C; Shapiro, S. - Ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 297: 750, 1977.
 9. Michelson, E. L.; Morganroth, J. - Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording. *Circulation*, 61: 690, 1980.
 10. Winkle, R. A. Antiarrhythmic drug effect mimicked by spontaneous variability of ventricular ectopy. *Circulation*, 57: 1116, 1978.
 11. Sgammini, H; Evequoz, C.; Vera, T.; Cengarle, E.; Chuit, R.; Kuschnir, E. - Tratamiento prolongado con meximetina oral on la extrasístola ventricular severa. *Arq. Bras. Cardiol.* 6: 29, 1981. .
 12. Kuschnir, E; Iñiguez Montenegro, C.; Cordoba, C.; Gutiérrez E.; Podio, R. B. Valoración hemodinámica de efecto cardiotónico agudo en pacientes con cardiopatía chagásica crónica. *La semana med.* 130: 142, 1967.
 13. Hinkle, L. E.; Carven, S. T; Argyror, D. C. - The prognostic significance of ventricular premature contractions in healthy people and in people with coronary heart disease. *Acta Cardiol.* 18: 5, 1974.
 14. Graboys, T. B.; Lown, B.; Podridge, P. J.; De Silva , R A. - Survival of patients with malignant ventricular arrhythmias treated with antiarrhythmic agents. *Circulation* 60 (Suppl. II): 255, 1979.
 15. Kuschnir, E.; Vives, J.; Sgammini, H.; Fiskelstein C.; Rivas Jordan, A.; Santamarina, N. - Valoración de la reserva cardíaca en pacientes chagásicos. *Revista de F.A.C.* 8: 1, 1979.