

Artículos originales

Respuestas ventriculares repetitivas inducidas por estimulación ventricular programada. Acción de mexiletine

A. G. GINIGER
J. SUAREZ
E. DI RADO
G. MOUZO
A. R. LAPUENTE
R. A. POSSE

Centro Nacional de Arritmias Cardíacas,
Servicio de Cardiología,
Departamento de Electrofisiología,
Hospital Prof. Dr. M. R. Castex,
Buenos Aires

En 25 pacientes fue estudiado el efecto de mexiletine sobre la refractariedad ventricular y su acción frente a las respuestas ventriculares repetitivas (RVR) inducidas por estimulación ventricular programada, durante estudios electrofisiológicos. Diez pacientes tenían antecedentes de arritmias ventriculares graves: 5 padecían cardiopatía isquémica, 2 chagásica, 2 presentaban coronarias normales sin patología cardíaca y uno miocardiopatía esencial. Otros 15 tenían antecedentes de arritmias severas: 10 tenían cardiopatías isquémicas crónicas, 3 chagásicas y 2 esenciales. En el primer grupo, 9 presentaron RVR y en el segundo sólo 2. De los 11, 5 tenían antecedentes de FV, 4 de TV, uno de extrasístoles ventriculares frecuentes y uno no tenía antecedentes. En 20 pacientes se administraron 250 mg de mexiletine por vía EV en 10 minutos, luego de estimular buscando RVR y obtener los distintos períodos refractarios ventriculares efectivos (PRVE) a distintos ciclos básicos, repitiendo luego la estimulación. Se observó que en 10 pacientes el PRVE se prolongó ligeramente, en 8 se mantuvo sin cambios y en dos se acortó. El mexiletine administrado a 10 pacientes que presentaron RVR evitó su precipitación luego de estimular a iguales ligaduras. En tres se pudo provocar RVR variando las ligaduras de estimulación ventricular programada (30%). En conclusión, el mexiletine impidió la reproducción de las arritmias graves en el 70% de los casos, por alterar el circuito de reentrada, sin producir cambios significativos en la refractariedad ventricular.

La necesidad de conocer el grado de vulnerabilidad ventricular en los pacientes predispuestos a padecer arritmias ventriculares severas ha creado distintos métodos con resultados variables.

Este concepto de vulnerabilidad ventricular permite en consecuencia evaluar la capacidad de determinadas drogas antiarrítmicas de aumentarla o disminuirla, con la consiguiente aplicación en la práctica clínica. Es conocido que estímulos de baja intensidad aplicados en la cúspide o rama descendente de la onda T desarrollan taquicardia o fibrilación ventricular en perros, cuando se dan condiciones que predisponen a la inestabilidad eléctrica.¹

Se han utilizado distintas técnicas para conocer los umbrales de fibrilación ventricular^{2,3} en animales de experimentación.

Se ha visto, sin embargo, que estímulos aplicados en la fase vulnerable, cuando se utilizaban hace años marcapasos ventriculares asincrónicos, raramente producían arritmias severas.^{4,5} A pesar

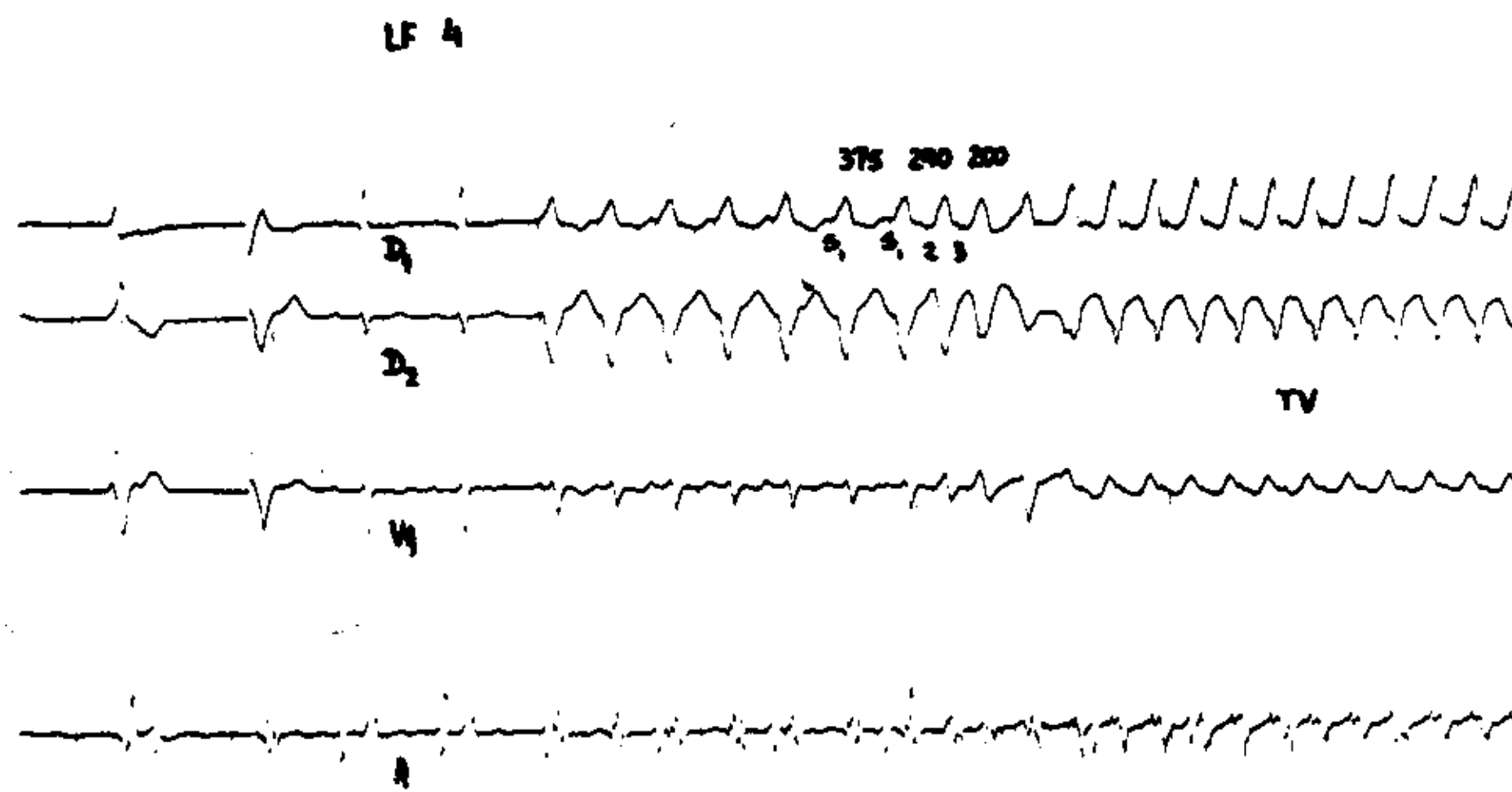


Fig. 1. Precipitación de una taquicardia ventricular por estimulación programada. Se inscriben simultáneamente las derivaciones D1, D2, V1 y una derivación auricular derecha media. Se observa que luego de estimular el VD con un ciclo de 375 msec se introduce un extraestímulo a 240 msec y otro a 200 msec. Obsérvese que la TV desencadenada tiene una morfología parecida al latido estimulado. (Velocidad de papel: 25 mm/seg.)

de ello, pacientes con antecedentes de arritmias ventriculares desarrollan respuestas ventriculares repetitivas (RVR) estimulando en forma programada en determinadas zonas del ventrículo derecho con estímulos únicos, o a veces dobles, y con acoplamientos variables.^{6,7}

La estimulación ventricular prematura produce reentradas en las que participan el sistema His-Purkinje y las ramas, incluso en personas normales,⁸ pero es probable que las respuestas ventriculares repetitivas que se asocian con arritmias cardíacas clínicamente importantes representen reentradas intraventriculares, más que a través del sistema His-Purkinje proximal.⁹

La RVR se ha definido con la producción espontánea de dos o más complejos ventriculares prematuros en respuesta a estímulos ventriculares únicos o dobles, durante ritmo sinusal o marcapaseo auricular o ventricular. Las RVR han demostrado una predisposición a las arritmias ventriculares como expresión de inestabilidad eléctrica ventricular en ciertos grupos de pacientes.¹⁰

La eficacia de una droga antiarrítmica puede ser conocida a partir de los resultados frente a estas pruebas electrofisiológicas.¹¹

Con el objeto de conocer la respuesta a la estimulación ventricular programada, hemos estudiado 25 pacientes con diversas patologías cardíacas a los que hemos distribuido en dos grupos: aquellos que no presentaban antecedentes

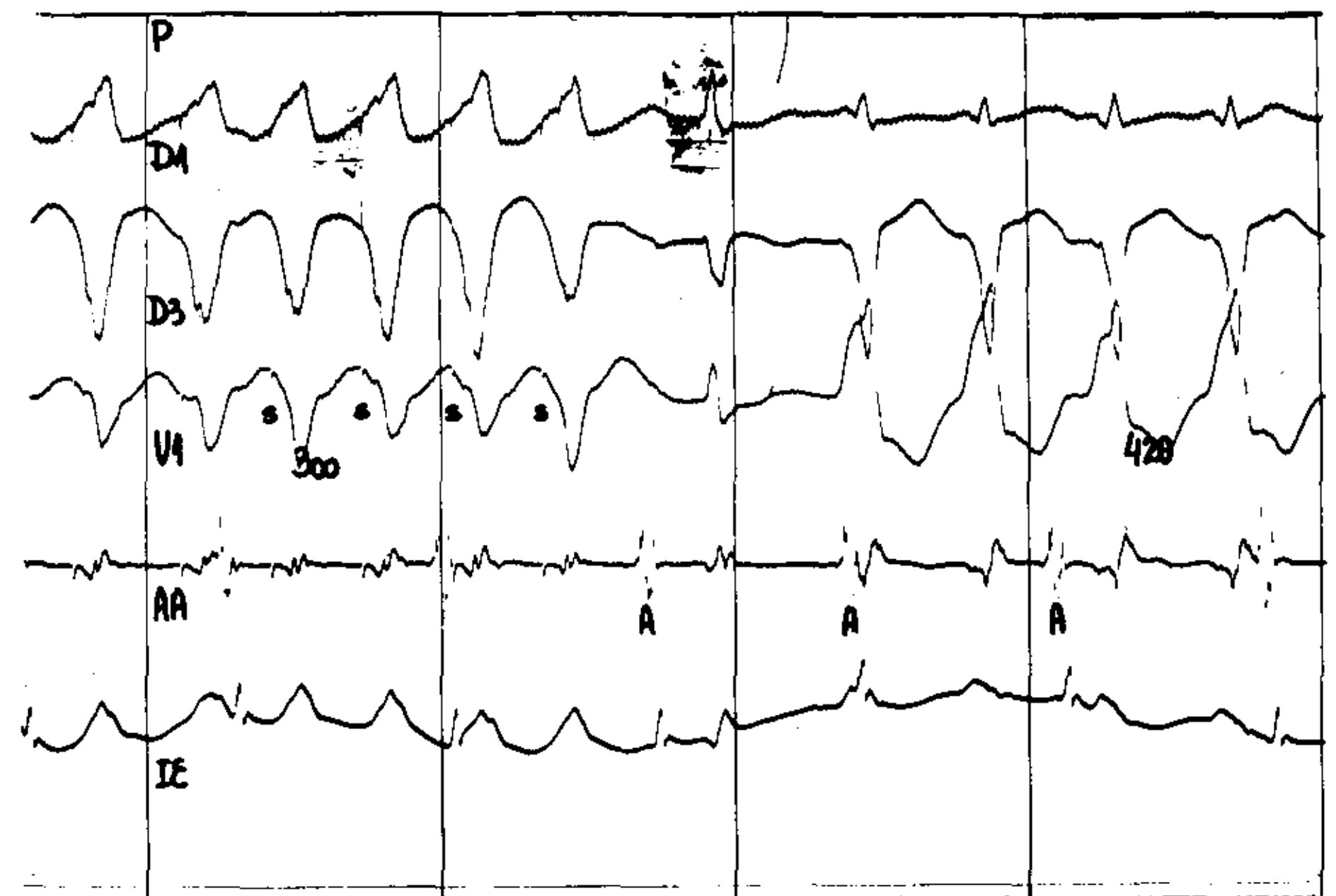


Fig. 2. Precipitación de taquicardia ventricular por estimulación ventricular a altas frecuencias. Se registran D1, D3, V1, registro auricular (A) e izquierdo (IE). Obsérvese la disociación entre la actividad ventricular y la auricular. Al estimular el ventrículo con un ciclo de 300 msec y luego de un latido sinusal con conducción normal se desencadena una taquicardia ventricular con un ciclo de 420 msec y morfología distinta a la del latido estimulado (probablemente originada en la cara posterior del ventrículo izquierdo). (Velocidad de papel: 50 mm/seg.)

de taquiarritmias ventriculares graves y aquellos que sí las padecían en forma iterativa.

MATERIAL Y METODOS

Dos grupos de pacientes fueron estudiados. En el primero se ubicó a 10 pacientes con antecedentes de haber padecido episodios de taquicardia o fibrilación ventricular. En este último caso, revertidos siempre mediante choque eléctrico. Cinco pacientes eran portadores de miocardiopatía isquémica, dos miocarditis chagásica crónica, otros dos no presentaban cardiopatía y las coronariografías eran normales y una miocardiopatía esencial.

El segundo grupo estaba compuesto por quince pacientes sin antecedentes de taquiarritmias ventriculares graves: diez eran portadores de cardiopatías isquémicas crónicas, tres miocarditis chagásicas crónicas y los dos restantes miocardiopatías esenciales.

En el primer caso las edades oscilaban entre los 38 y 68 años, mientras que en el segundo entre 36 y 86 años (media 61).

La metodología utilizada fue similar en todos los pacientes, basada en la sistematización presentada por Wellens y colaboradores,¹² Green

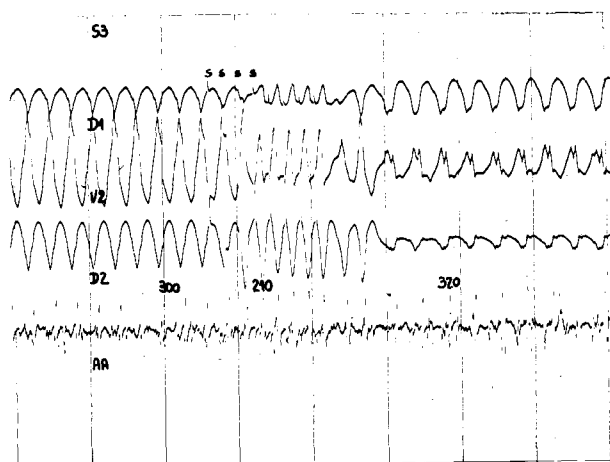


Fig. 3. Se registran las derivaciones D1, V2, D2 y auricular. Obsérvese la variación de la morfología de la taquicardia ventricular inicial (con un ciclo de 300 mseg), luego de un tren de estímulos con un ciclo de 210 mseg. La TV saliente tiene una longitud de ciclo de 320 mseg y morfología distinta. (Velocidad: 25 mm/seg.)

y colaboradores⁹ y Josephson y colaboradores.¹³

Por punción femoral mediante técnica de Seldinger se introdujeron los siguientes catéteres intracardíacos: 1) un catéter hexapolar (Damoto) a través de la válvula tricúspide para registro y estimulación del haz de His; 2) un catéter cuadripolar en aurícula derecha alta para registro y estimulación bipolar; 3) un catéter cuadripolar en ventrículo derecho que permitió estimular en distintos lugares buscando la ubicación óptima para reproducir RVR. En alguna oportunidad se utilizó un catéter hexapolar de Berkowitz-Castellanos para registro del haz de His y estimulación simultánea del ventrículo derecho.

El registro bipolar de aurícula izquierda se realizó colocando un catéter Medtronic 5818 por vía intraesofágica.

En todos los casos se utilizó un estimulador programable Medtronic 5325. Este marcapaso permite enviar un extraestímulo cada 8 latidos sinusales o ectópicos, o marcapaseados a nivel auricular o ventricular. También en forma voluntaria con distintas ligaduras de acoplamiento entre el estímulo de base (S1) y el primer (S1-S2) y segundo (S2-S3) extraestímulos. Se usó energía de salida con un miliamperaje igual al doble del umbral registrado. Los estudios fueron grabados magnéticamente en un gra-

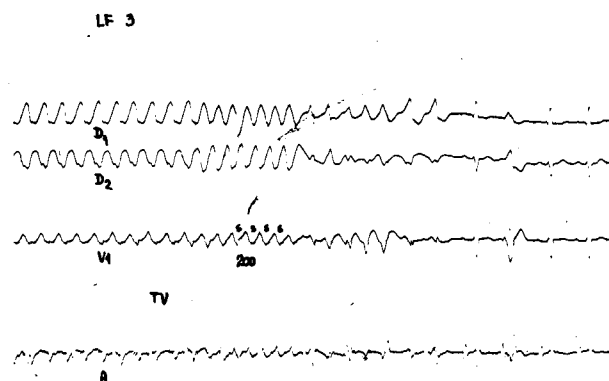


Fig. 4. Reversión de taquicardia ventricular con tren de cuatro estímulos ventriculares con una longitud de ciclo de 200 mseg. Obsérvese que antes de retomar el ritmo sinusal se produce una salva de latidos ectópicos ventriculares de distinta morfología y ligadura. Las derivaciones son mencionadas en figuras anteriores. (Velocidad: 25 mm/seg.)

bador de 8 canales Hewlett Packard modelo 3968A y registrados mediante un polígrafo Sanborn 350 M de inscripción fotográfica. En todos los casos, junto con los registros intracavitarios se registraron derivaciones periféricas simultáneas.

En 20 pacientes se administró mexiletine por vía endovenosa mediante técnica descrita anteriormente, en una dosis de 250 mg en 10 minutos.¹⁴

RESULTADOS

Se obtuvieron respuestas ventriculares repetitivas en 11 pacientes. Cinco de ellos tenían antecedentes de fibrilación ventricular en por lo menos dos oportunidades; cuatro tenían antecedentes de taquicardia ventricular iterativa; un paciente no tenía antecedentes de taquiarritmias y otro presentaba antecedentes de extrasístoles ventriculares aisladas (clase 1 de Lown y Grabois).

De los diez pacientes que presentaban antecedentes de arritmias graves, nueve manifestaron RVR durante el estudio electrofisiológico, mientras que de los quince sin antecedentes de arritmias, dos presentaron RVR. De los once pacientes con RVR precipitados por extraestímulos, cuatro presentaron taquicardia ventricular sostenida, y los restantes salvas de ecos ventriculares de distintas morfologías (Fig. 1).

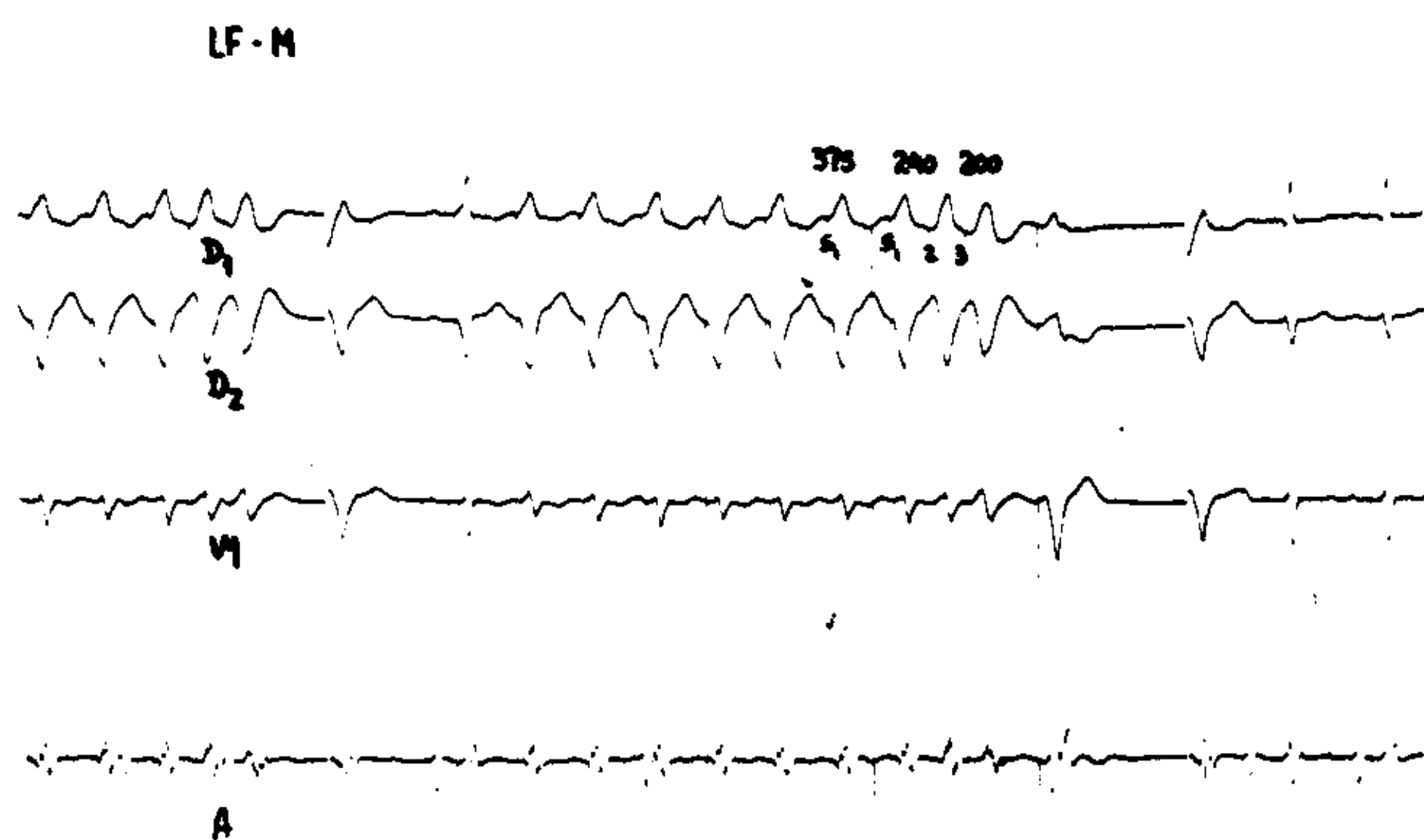


Fig. 5. La administración de mexiletine por vía endovenosa impide desencadenar la taquicardia ventricular provocada anteriormente. Derivaciones D1, D2, V1 y auricular. En este caso la misma ligadura de estimulación (375-240-200) no produce más que un eco ventricular. (Velocidad: 25 mm/seg.)

De los cinco pacientes con FV, en sólo dos se pudo reproducir una salva de fibrilación ventricular, mientras que los restantes desarrollaron RVR. En un paciente portador de salvas de torsade de point, ésta no se pudo reproducir por estimulación programada.

La Tabla 1 describe las características de los pacientes que presentaron RVR.

Características de las respuestas ventriculares

Diversos métodos fueron requeridos para desencadenar en los pacientes predispuestos RVR.

En un caso la taquicardia ventricular se produjo luego de estimular el VD a altas frecuencias, pero sin relación directa con el estímulo (Fig. 2).

En dos casos fue suficiente desencadenar las RVR con sólo un extraestímulo. En las restantes oportunidades fue necesario provocarlas con dos estímulos variando los ciclos de estimulación basal, buscando el acoplamiento S2-S3 necesario. Los ciclos basales oscilaron entre 400 y 600 msec. El ciclo S1-S2 (estimulación basal-primera extraestímulo) siempre fue mayor que el S2-S3, entre 250 y 400 msec el primero y 190 y 240 msec el segundo, lo que se puede relacionar con el distinto período refractario ventricular vinculado con el ciclo previo, y en consecuencia con las distintas fases vulnerables.

Una vez precipitadas las RVR, éstas cedieron

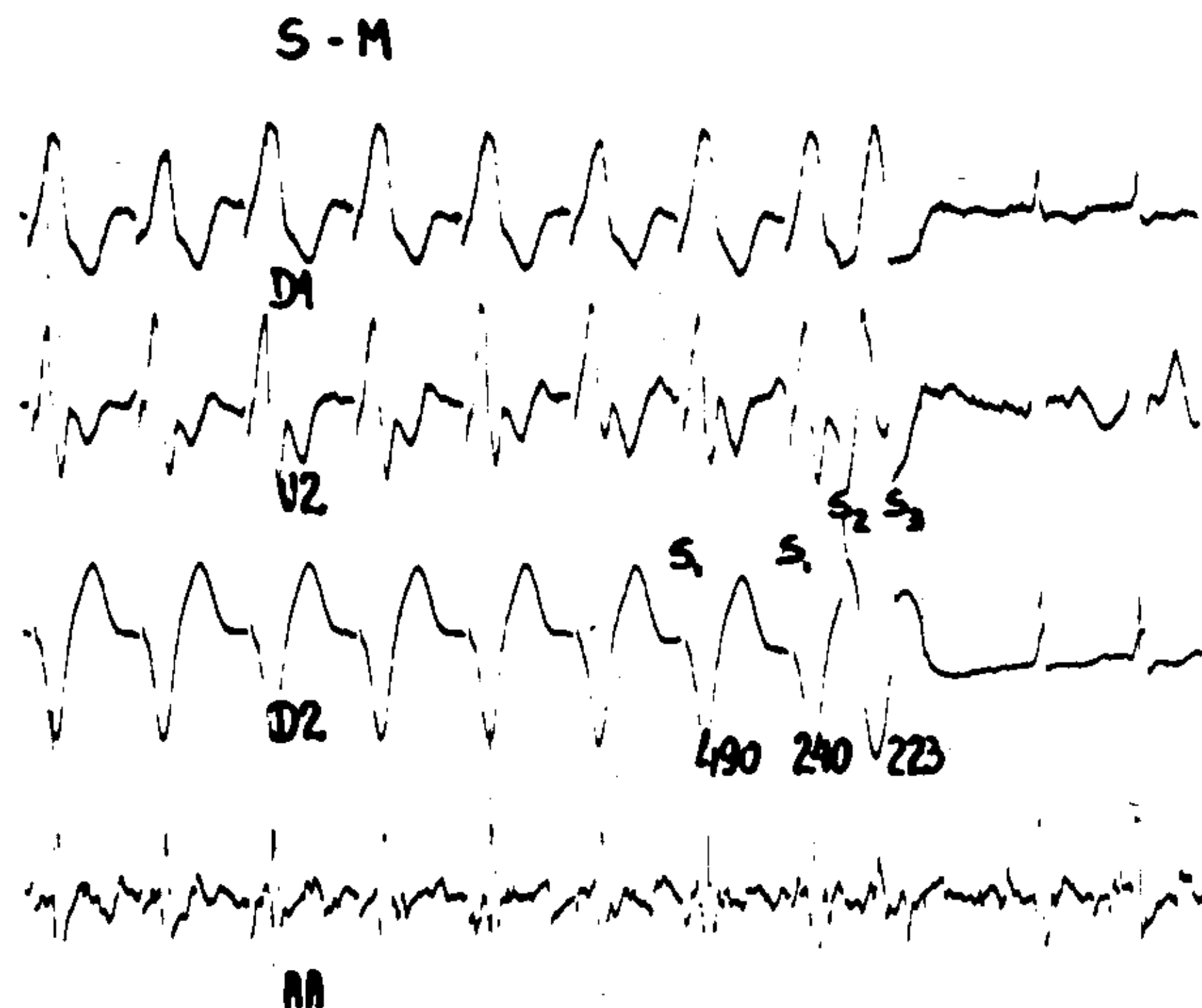


Fig. 6. La administración de mexiletine por vía EV impide desencadenar TV como se había logrado previamente. Derivaciones D1, V2, D2 y auricular alta. Luego de estimular a una frecuencia basal de 490 msec los otros dos extraestímulos introducidos no vuelven a desencadenar la TV. (Velocidad: 25 mm/seg.)

espontáneamente, excepto en los cuatro casos en que se produjo taquicardia ventricular sostenida y los dos casos de FV. Las TV se yugularon en todos los casos por estimulación eléctrica ventricular, en general con tren de estímulos a frecuencias altas (200 a 250 msec de longitud de ciclo), menos habitualmente por estímulo único. En dos casos el tren de estímulos modificó el circuito de reentrada de la TV pero no la yuguló, siendo necesario efectuar otro tren (Fig. 3).

El tren de estímulo en algunos casos logró yugular la taquicardia ventricular, pero luego de una corta salva de latidos ectópicos ventriculares de distinta morfología (taquicardia caótica) que más adelante pasa a ritmo sinusal (Fig. 4).

Las fibrilaciones ventriculares fueron revertidas satisfactoriamente con choque eléctrico. La morbimortalidad de esta serie fue nula.

Efectos de la administración de mexiletine

En 20 de los 25 pacientes estudiados con estimulación eléctrica se observó que el período refractario ventricular efectivo (PRVE) se prolongó, o se mantuvo igual, pero raramente disminuyó a valores más bajos que los obtenidos previamente. El mismo comportamiento se en-

contró al realizar curvas de refractariedad ventricular, al relacionar el PRVE con el ciclo previo al acortarlo progresivamente. Se vio que en 10 pacientes (50%) el PRVE se prolongó ligeramente, en 8 se mantuvo sin cambios (40%) y en dos se acortó (10%).

De los 11 pacientes en quienes se logró provocar RVR por estimulación programada, se administró mexiletine en 10, repitiendo la estimulación a los 5 y 10 minutos. Se observó que en ningún caso se pudo reproducir la arritmia cuando se utilizaron las mismas ligaduras de acoplamiento entre estímulos. Como se mencionó, en algunos casos se debió a ausencia de captura del estímulo debido al alargamiento del PRVE. Pero en otros (diferencias no significativas), con captura ventricular tampoco se pudo reproducir la RVR. En tres pacientes, al variar las ligaduras de acoplamiento de los extraestímulos se pudieron provocar RVR, mientras que en los restantes 7 no se reprodujeron las arritmias previas (70%).

De los tres pacientes con efectividad parcial a la administración de mexiletine, dos eran particularmente graves dado que habían presentado previamente salvas de fibrilación ventricular. Estas arritmias, si bien no se pudieron reproducir con iguales ligaduras, se pudieron provocar con cambios en la ligadura de estimulación programada (S1-S2 o S2-S3).

DISCUSION

El desarrollo de técnicas que permiten reproducir en el laboratorio de electrofisiología arritmias ventriculares severas permite aseverar que en muchos pacientes hay por lo menos dos factores que generan arritmias cardíacas graves: a) un evento inicial, como una extrasístole ventricular precoz y b) un sustrato anatómico y electrofisiológico que permite el desarrollo y propagación de la arritmia. El primer elemento está dado en el estudio electrofisiológico por el primero o ambos extraestímulos. El segundo factor no es constante. Sin embargo, los resultados descriptos demuestran que las RVR no se reproducen con igual facilidad en pacientes sin antecedentes de taquiarritmias severas, que en aquellos que sí las padecen habitualmente.

Del mismo modo se puede concluir que es

Tabla 1

| Caso | Antecedentes | Respuesta | Droga | Resultado |
|------|--------------|--------------|-------|--------------|
| 6 | EV | RVR (2 ecos) | Sí | + |
| 12 | — | RVR (2 ecos) | Sí | + |
| 16 | TV | RVR (2 ecos) | Sí | + |
| 18 | FV | TV | Sí | FV otro CL |
| 19 | TV | TV | No | |
| 20 | TV | TV | Sí | RVR otro CL* |
| 21 | FV | RVR (4 ecos) | Sí | + |
| 22 | FV | RVR (2 ecos) | Sí | + |
| 23 | FV | RVR (2 ecos) | Sí | + |
| 24 | FV | RVR (2 ecos) | Sí | + |
| 25 | TV | TV | Sí | FV otro CL |

* RVR, o FV variando el ciclo de acoplamiento del extraestímulo (CL).

más sencillo evitar farmacológicamente la instalación de la RVR en aquellos pacientes con arritmias menos severas, que en quienes son más graves y complejas.

La manifestación de RVR en el laboratorio es a veces difícil de obtener. Autores como Josephson¹⁵ y Wellens¹⁶ lo lograron con relativa facilidad, mientras que otros no.⁶ Es necesario variar la ubicación del electrodo estimulador y las longitudes de ciclos básicos de marcapaseo, incluyendo estímulos programados tanto en presencia de ritmo sinusal como de ritmo MP auricular o ventricular a frecuencias crecientes.

Pero una vez obtenida la RVR, ésta se hace constante y reproducible con las mismas ligaduras de acoplamiento del S2 y del S3.

De este modo, este método permite evaluar con fidelidad el grado de vulnerabilidad ventricular del paciente dado. Mason y Winkle¹¹ demostraron que una droga que permita evitar la presencia de RVR en la prueba electrofisiológica también evitará la taquicardia ventricular cuando se administra por largos períodos.

Numerosos autores han utilizado técnicas como las descriptas para evaluar, en agudo, los efectos de distintas drogas antiarrítmicas.¹⁷ Cuando la administración de la droga hace que no se pueda volver a precipitar RVR en reite-

radas experiencias, es claro que ésta produce una alteración en el circuito de reentrada. Este es el factor fundamental en la terapéutica farmacológica.

En la serie que se presenta se ve que esta alteración de circuito de reentrada no está basado sólo en las variaciones del período refractario ventricular efectivo sino también en el aumento del umbral de vulnerabilidad del tejido miocárdico participante en la arritmia. La droga utilizada en este caso, como ya fue demostrado,¹² no varía significativamente la refractariedad ventricular; sin embargo, en el 70% de los casos fue efectiva, impidiendo la reproducción de RVR luego de administrarla. En todas las circunstancias impidió las RVR si se utilizaban iguales ligaduras de estimulación (S1-S2-S3) a las utilizadas previamente.

Para lograr la producción de una RVR es necesario que exista un bloqueo unidireccional en una de las vías del circuito, una conducción lenta en la otra, y la posibilidad de que entre la onda de activación en la rama con el bloqueo unidireccional.

Si no se produjo RVR durante el ritmo sinusal, estos episodios se pueden lograr introduciendo latidos prematuros, uno o dos, mediante extraestimulación programada.

A veces es suficiente aumentar la FC de estimulación ventricular para crear la disparidad que permita la instalación de la reentrada, como se vio en la Fig. 2. La introducción de extraestímulos precipita la reentrada al crear las condiciones óptimas para la instalación del circuito (Fig. 1), provocando taquicardia ventricular o una serie sucesiva de ecos ventriculares. También introducidas en una taquicardia ventricular pueden cambiar anatómica o electrofisiológicamente el circuito de reentrada utilizado previamente (Fig. 3).

Las pruebas electrofisiológicas para evaluar la vulnerabilidad ventricular frente a las arritmias graves, abren un nuevo camino en la búsqueda del fármaco antiarrítmico específico en cada caso. Es necesario recurrir a estas pruebas frente a antecedentes de taquiarritmias ventriculares severas y evaluar distintos antiarrítmicos o distintas asociaciones hasta encontrar la eficaz para cada caso. Probablemente llegue el mo-

mento en que estas técnicas permitan predecir acerca del grado de vulnerabilidad o de enfermedad ventricular en pacientes en quienes hasta el momento no se hayan detectado arritmias graves previamente, pero en los que están dadas las condiciones para que se precipiten.

REPETITIVE VENTRICULAR RESPONSES INDUCED BY PROGRAMMED VENTRICULAR STIMULATION. ACTION OF MEXILETINE

In 25 patients, the effect of mexiletine on the repetitive ventricular responses (RVR) induced by electrically programmed single or double stimulation and ventricular refractoriness was assessed during electrophysiological studies. Ten patients with malignant arrhythmias were studied: 5 had ischemic heart disease, 2 chagasic myocarditis, 2 were normal, with normal coronary arteries and one had a essential myocardio-pathy. Other 15 patients without arrhythmias were studied with programmed stimulation: 10 with ischemic heart disease, 3 chagasic and 2 essential myocardio-pathies. In the first group, 9 had RVR during the study, and in the second only 2. About this 11, 5 had episodes of ventricular fibrillation, 4 ventricular tachycardia, one frequent ventricular premature beats and one didn't present arrhythmias. In 20 patients 250 mg of mexiletine were administered intravenously in 10 minutes and stimulation was repeated. Effective ventricular refractory period were obtained before and after the administration of the drug. In 10 patients EVRP prolonged slightly, in 8 didn't change and it was shortened in 2. Mexiletine prevented the initiation of RVR with the same stimulus coupling interval. In three RVR were induced with other cycle lengths (30%). Mexiletine prevented RVR in 70% altering reentrant circuit and without significant changes in ventricular refractoriness.

BIBLIOGRAFIA

1. Wiggers CJ, Wegria N: Ventricular fibrillation due to single localized induction and condenser shocks applied during the vulnerable fase of ventricular systole. *Amer J Physiol* 128: 500, 1940.

2. Gerstenbloth G, Spear JF, Moore EN: Quantitative study of the effect of lidocaine on the threshold of ventricular fibrillation in the dog. *Amer J Cardiol* 30: 242, 1972.
3. Merx W, Yoon MS, Han J: The role of local disparity in conduction an recovery time on ventricular fibrillation. *Amer J Cardiol* 94: 603, 1977.
4. Bilitch M, Cosby RS, Cafferky EZ: Ventricular fibrillation and competitive pacing NEJ. *Med* 276: 598, 1967.
5. Posse RA, Bein IJ, D'Aiutolo R: Arritmias cardíacas en pacientes con marcapaso electrónico implantado ("Premio Soc Arg de Cardiología" 1963-64). *Rev Arg de Cardiol* 34: 1, 47: 1967.
6. Denes P, Wu D, Dhingra RC: Electrophysiological studies in patients with chronic recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 54: 229, 1976.
7. Hoffman BF, Cranefield PF: *Electrophysiology of the heart*. McGraw-Hill Books Co Inc, New York, 1960.
8. Akhtar M, Damato AN, Batsford WP, Ruskin JN, Ogunkelu JB, Vargas G: Demonstration of reentry within the His-Purkinje system in man. *Circulation* 50: 1150, 1974.
9. Greene L, Reid P, Schaeffer A: Mechanism of repetitive ventricular response in man. *Am J Cardiol* 45: 227, 1980.
10. Greene L, Reid P, Schaeffer A: The repetitive ventricular response in man. A predictor of sudden death. *NEJ Med* 299: 729, 1978.
11. Mason JW, Winkle R: Electrode catheter arrhythmias induction in the selection and assesment of antiarrhythmic drug therapy for recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 58: 986, 1978.
12. Wellens H, Farre J, Bär F: *Ventricular tachycardia; value and limitations of stimulation studies*. En Narula O: *Cardiac Arrhythmias*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1979.
13. Josephson M, Horowitz L, Farshidi A, Kastor J: Recurrent sustained ventricular tachycardia. 1-Mechanisms. *Circulation* 58: 431, 1978.
14. Giniger AG: Electrophysiological effects of mexiletine in man. En Sandoe E, Julian D, Bell J: *Management of ventricular tachycardia*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1978.
15. Josephson M, Horowitz L, Farshidi A, Spear JF, Kastor J, Moore E: Recurrent sustained ventricular tachycardia. 2-Endocardial mapping. *Circulation* 57: 440, 1978.
16. Wellens H, Lie K, Durrer D: Further observations on ventricular tachycardia as studied by electrical stimulation of the heart. Chronic recurrent ventricular tachycardia and ventricular tachy during acute myocardial infarction. *Circulation* 49: 647, 1974.
17. Wellens HB, Wellens F, Lie K, Durrer D, Dohmen H: Effect of procainamide, propranolol and verapamil on mechanism of tachycardia in patients with chronic recurrent ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 40: 579, 1977.