

Efectos Electrofisiológicos de una Nueva Droga Antiarrítmica (Mexiletine)

Dres.: ALBERTO G. GINIGER, JORGE SUAREZ, MIGUEL GUTMAN, GRACIELA MOUZO, ALBERTO LAPUENTE Y RUBEN A. POSSE.

RESUMEN

En 17 pacientes de 28 a 86 años, con cardiopatías de etiología variada y en los cuales se realizan estudios electrofisiológicos, se administró una nueva droga antiarrítmica (mexiletine), por vía endovenosa, para determinar su repercusión sobre el automatismo y la conducción cardíaca. La estructura química es semejante al de la lidocaína, con efecto anestésico local y su acción antiarrítmica corresponde al IB de la clasificación de Vaughan-Williams. Cuatro pacientes no presentaban trastornos de la conducción, 6 bloqueos bifasciculares, 4 trifasciculares, 1 bloqueo AV completo y 2 bloqueos AV de primer grado. Todos recibieron 250 mg de mexiletine por vía endovenosa en 10 minutos. Se evaluaron los cambios en la frecuencia cardíaca el tiempo de conducción SA, AH, HV, de escape del nódulo sinusal, de conducción intraauricular y períodos refractarios manifiestos o efectivos auricular y ventricular. Las mediciones se efectuaron a los 10, 20 y 30 minutos. No se detectaron variaciones estadísticamente significativas en los parámetros mencionados. En conclusión se trata de una droga antiarrítmica sin efectos deletéreos sobre la conducción intraauricular, excepto en pacientes con severos trastornos de la conducción aurículoventricular.

Mexiletine * es una nueva droga antiarrítmica derivada de la enmetrazina y de estructura química similar a la lidocaína, que a diferencia de ésta tiene una excelente absorción por vía oral. Fue investigada inicialmente por Allen (1) en 1972 quien demostró su efectividad frente a las arritmias ventriculares desarrolladas en animales

* Esta droga fue cedida por la casa Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein (Alemania)

de experimentación por la administración de Ouabaina. Las primeras comprobaciones clínicas se debieron a Campbell (2) y a Talbot (3) quienes demostraron su alta efectividad para el tratamiento clínico y profilaxis de las arritmias ventriculares por vía oral y endovenosa. Pantridge (4) encontró que las extrasístoles y taquicardias ventriculares eran mejor controladas por mexiletine que por lidocaína, cuando se presentaban en las primeras cuatro horas del infarto agudo de miocardio.

Se trata de una droga con efecto anestésico local y anticonvulsivante. Su fórmula química es 1(2-6 dimetil fenoxi)2 aminopropano. Vaughan-Williams demostró in vitro que la droga deprime la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción en la fibra aislada de conejo, al igual que el "overshooting". También acorta la longitud del potencial de membrana por lo que la ubicó en el tipo IB de su clasificación de drogas antiarrítmicas, junto con la difenilhidantoína y la lidocaína entre otras. Sus efectos electrofisiológicos clínicos fueron investigados por Ross (6) y McComish (7). Dado el interés que presenta la investigación de nuevas drogas antiarrítmicas con pocos efectos colaterales y de efectiva acción por vía oral, el objeto de este trabajo es conocer las consecuencias electrofisiológicas de su administración.

MATERIAL Y METODOS

Fueron estudiados 17 pacientes, 11 hombres y 6 mujeres que se describen en la

Dirección Postal:

Centro Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de Arritmias Cardíacas. Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Castex. Balcarce 900 (1650), San Martín, Buenos Aires, Argentina.

Tabla I. Se trataba de 12 portadores de miocardiopatía isquémica, 2 chagásicos con pruebas serológicas positivas y provenientes de medio endémico, 1 infarto agudo de miocardio en evolución, 1 síndrome de Wolff-Parkinson-White y 1 miocardiopatía idiopática. Cuatro de ellos no presentaban trastornos de la conducción, 6 tenían bloqueo completo de rama derecha y hemibloqueo anterior izquierdo, 2 presentaban bloqueo aurículoventricular de primer grado, uno bloqueo AV completo y cuatro bloqueo completo de rama derecha, hemibloqueo anterior izquierdo y bloqueo aurículoventricular de primer grado.

MÉTODOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Se insertaron a través del cayado de la vena safena derecha, según técnica de Sherglag (8), un catéter hexapolar tipo Damato, que se ubicó a través de la válvula tricúspide para registrar la activación del Haz de His, de tal manera que se pudiera registrar y capturar simultáneamente la región septal baja de la aurícula derecha y del ventrículo derecho. Otro catéter tripolar tipo Castillo fue ubicado a través de la misma vía a nivel de la desembocadura de la vena cava superior, en la aurícula derecha con el objeto de registrar la actividad auricular alta en forma bipolar y estimularla en forma unipolar.

Un tercer catéter bipolar fue ubicado en forma intraesofágica para registrar la actividad eléctrica de la aurícula izquierda.

Los registros fueron obtenidos a través de una caja selectora Elecath de seis canales, en un polígrafo Sanborn 550 M con preamplificadores S 350 2700 C, simultáneamente con dos derivaciones electrocardiográficas periféricas. D2 ó D3 y V1 ó V6. Los registros se realizaron en forma fotográfica a una velocidad de 50, 100 y 200 mm por segundo. A todos los pacientes se les administró 250 mg de mexiletine por vía endovenosa, en 10 minutos (25 mg por minuto) y los registros se realizaron a los 10, 20 y 30 minutos de su administración.

Se midieron los siguientes parámetros: 1) la frecuencia cardíaca, 2) el tiempo de conducción aurículo-hisiano, 3) del sistema His-Purkinje, 4) el tiempo sino-auricular mediante el método de estímulos prematuros ideado por Strauss (9) el tiempo de recuperación del nódulo sinusal luego de un marca-

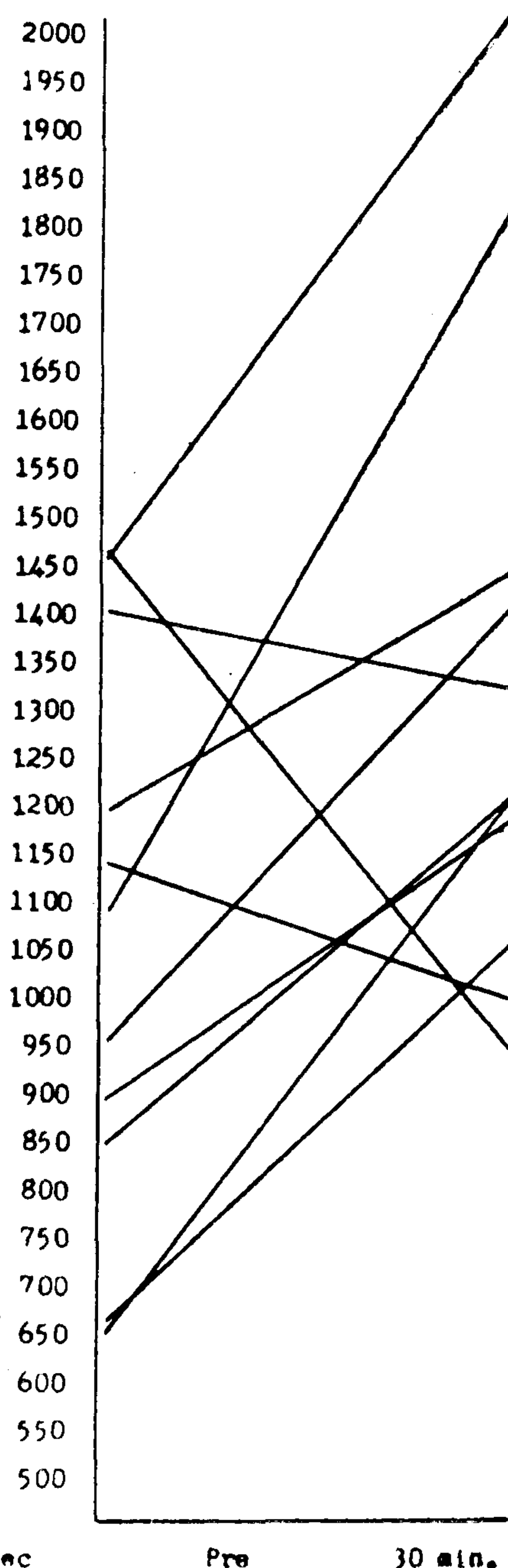


Figura 1: Tiempos de recuperación del nódulo sinusal, antes y después de administrados 250 mg de mexiletine por vía endovenosa

paseo auricular a altas frecuencias, con una duración mínima de 2 minutos y registrado por lo menos en dos oportunidades, 6) los períodos refractarios efectivos auricular y ventricular. Se consideró al período refractario auricular efectivo o manifiesto al intervalo S1-S2 (espiga 1-espiga 2) más largo

durante el marcapaseo auricular en el cual S2 no era seguido de despolarización auricular. El período refractario ventricular efectivo o manifiesto es el S1 S2 más largo durante el marcapaseo ventricular donde S2 no es seguido por despolarización ventricular (10). Se utilizó para esto un doble estimulador sincronizado Medtronic 5837.

Finalmente se estudió el umbral de fibrilación o aleteo auricular provocado por estímulos auriculares prematuros en fase vulnerable de la aurícula, antes y después de la administración de la droga (11).

Los resultados fueron evaluados mediante un análisis estadístico de varianza y el método de comparaciones múltiples de Dunnet.

RESULTADOS

Tanto el tiempo de recuperación de nódulo sinusal, como el tiempo de conducción sinoauricular, no mostraron variaciones estadísticamente significativas antes y después de administrada la droga ($P > 0,01$). Sin embargo se observó una tendencia al alargamiento del tiempo de recuperación del nódulo sinusal, que se interpreta como una depresión ocasionada por mexiletine. En ningún caso la depresión fue tal como la hallada en el síndrome del nódulo sinusal enfermo (figura 1).

La conducción intracardíaca tampoco se alteró significativamente. Las mediciones, que se efectuaron sólo en aquellos casos en que se pudieron precisar los datos, demostraron que el tiempo A-H se mantuvo en 5 casos, disminuyó en 5 y se prolongó ligeramente en 7. El tiempo His-Purkinje no varió en 7 casos, en 2 disminuyó ligeramente y en 5 aumentó, en dos de éstos en más de 10 milisegundos (figura 2).

La frecuencia del ritmo sinusal se mantuvo igual o disminuyó ligeramente y sólo en 3 de 15 casos, aumentó a valores no significativos. (figura 3) El período refractario ventricular manifiesto se mantuvo sin variaciones importantes. El período refractario auricular manifiesto se mantuvo igual o disminuyó en forma no significativa (figura 4).

En tres casos se originaron episodios de aleteo o fibrilación auricular mediante la estimulación auricular apareada precoz, ninguno de los cuales mantuvo la taquiarritmia más de dos minutos (figura 5) no habiendo variaciones de la frecuencia cardíaca ni de los tiempos de conducción intracardíaca, salvo en uno en que el A-H aumentó ligeramente y se redujo el período refractario auricular efectivo. Estos episodios no pudieron

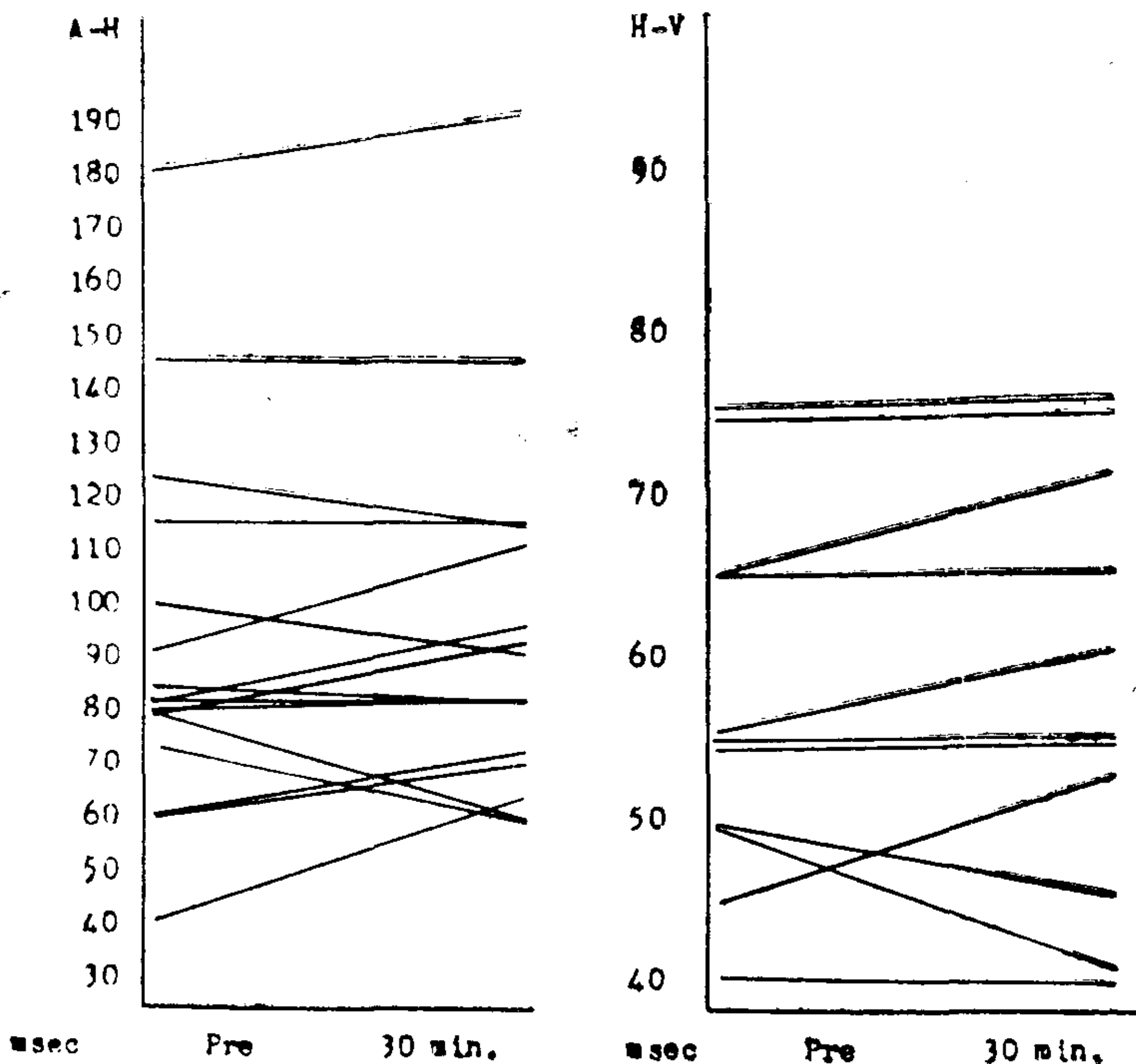


Fig. 2: Tiempos de conducción aurículo-hisiano y del sistema His-Purkinje antes y a los 30 minutos de administrados por vía endovenosa 250 mg. de mexiletine

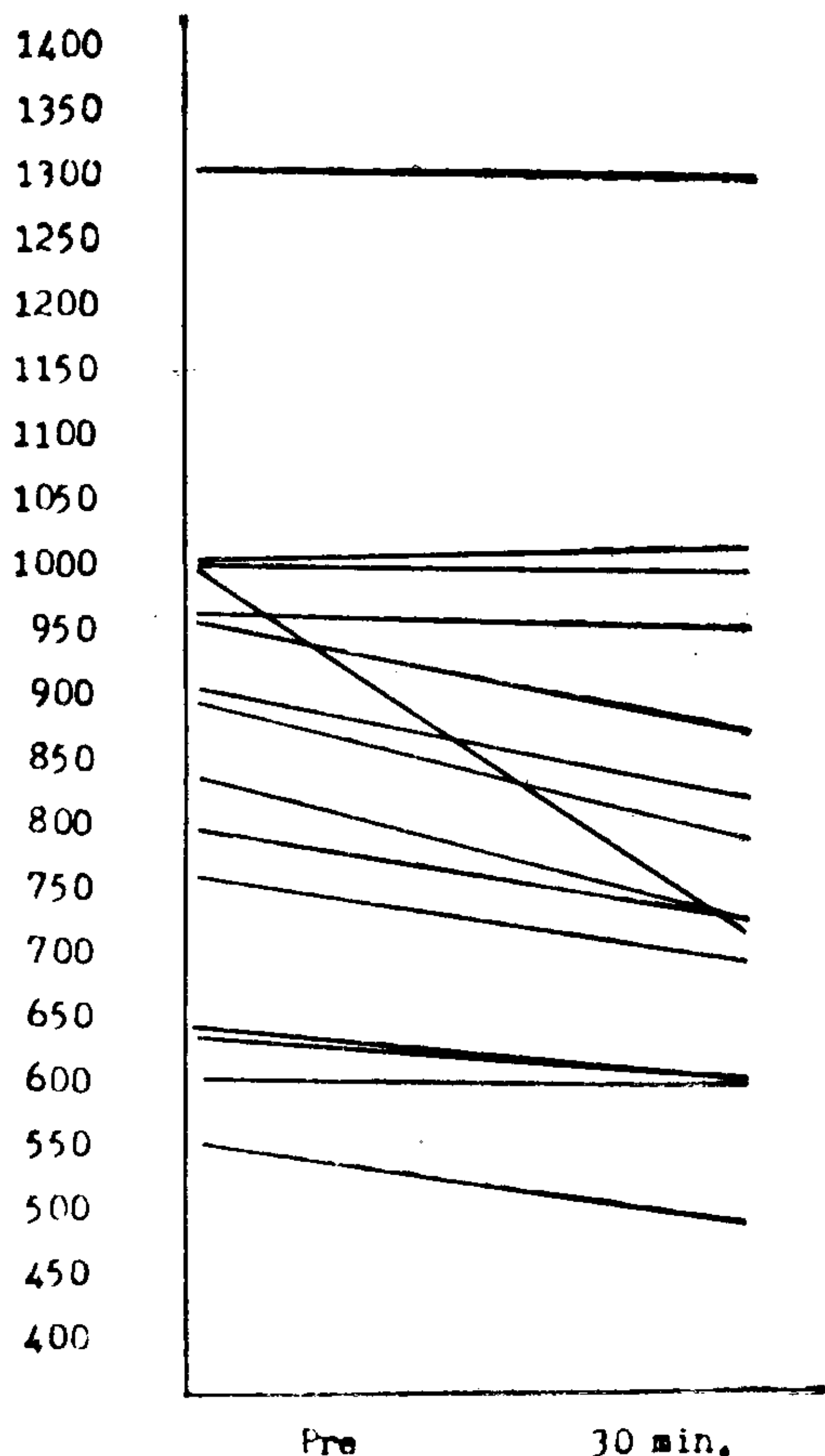


Figura 3: Variaciones de la frecuencia cardíaca (en milisegundos de R-R) antes y a los 30 minutos de administrados 250 mg. de mexiletine por vía endovenosa.

ser reproducidos después de administrar mexiletine.

En tres pacientes la administración de la

droga originó asistolia ventricular a los diez minutos del comienzo de su administración. Los tres presentaban graves trastornos de la conducción AV: dos bloqueos AV completos, uno de ellos intermitente y el tercero tenía un bloqueo de segundo grado 2:1 con bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior izquierdo, con RP largo. Los tres requirieron estimulación eléctrica ventricular y recuperaron el ritmo anterior entre los 20 y 30 minutos.

DISCUSION

Al incluir Vaughan-Williams al mexiletine dentro del tipo 1 de la clasificación de drogas arrítmicas, demostró que en la fibra cardíaca aislada provocaba disminución de la relación dV/dT de la curva de Weidmann. En este estudio clínico se ve que tanto en pacientes con conducción normal, como aquellos con conducción deteriorada por procesos patológicos espontáneos, no se provocaron mayores retardos en la conducción AV. Se manifestó sin embargo una ligera depresión del nódulo sinusal, que no tiene los parámetros que definen al síndrome del nódulo sinusal enfermo.

Solo en tres pacientes con graves alteraciones de la conducción y con antecedentes de episodios de Adams-Stockes, se pudo provocar asistolia una vez administrada la droga. Estos tres casos demostraban que la droga manifestaba su efecto máximo a los 10 minutos, desapareciendo su efecto deletéreo aproximadamente a los 30. Estas observaciones inducen a pensar que mexile-

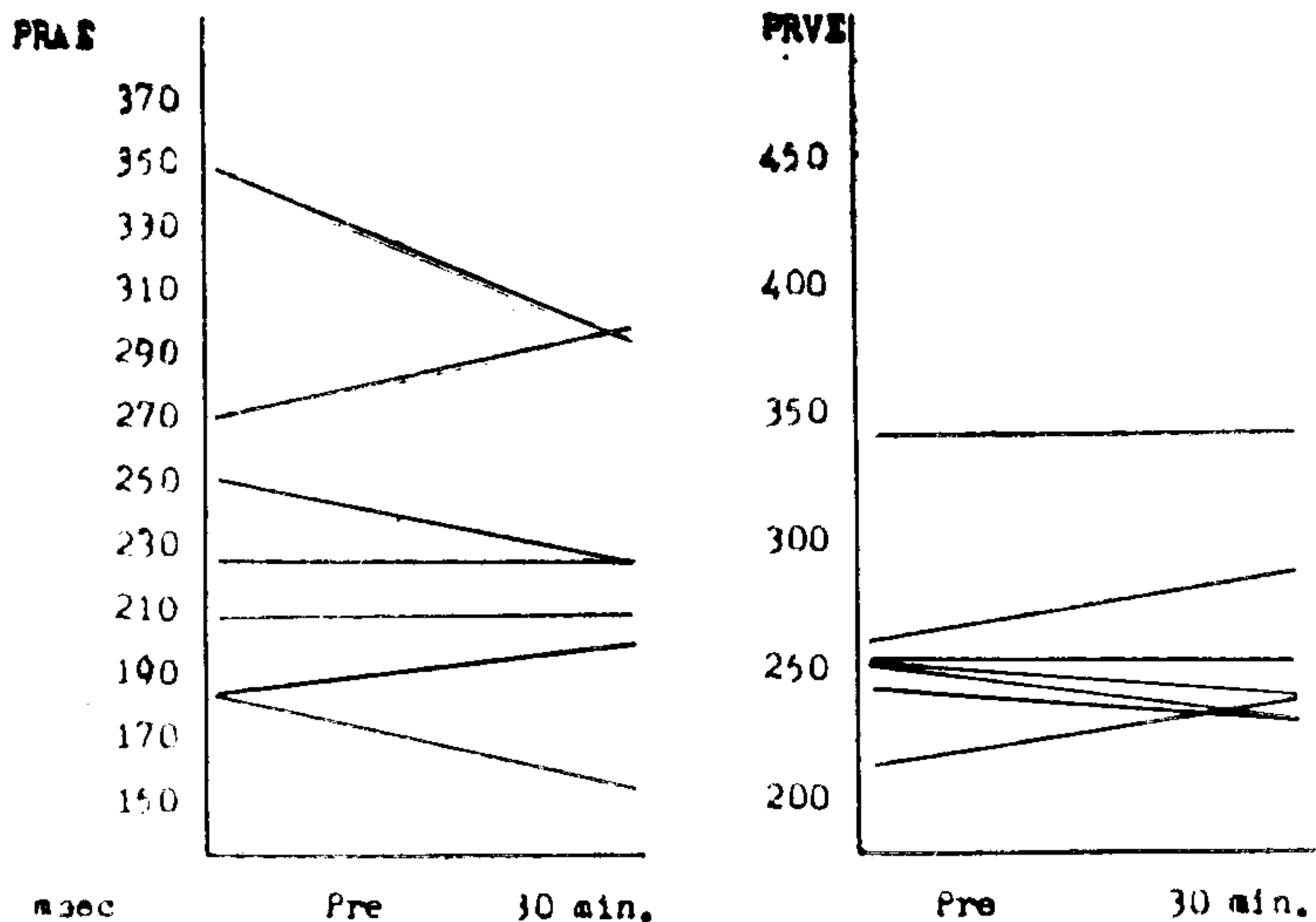


Figura 4: Variaciones del periodo refractario auricular efectivo y ventricular efectivo, antes y a los 30 minutos de administrar por vía endovenosa 250 mg. de mexiletine

MEXILETINE - ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO

Estimulación auricular, Aleteo auricular

	FC	AD/AI	AH	HV	PRE(A)	PRE(V)	T°ESC	FA/AA
GB 61 M	60	30	125	50	209	310	1400	+
10'	56	30	120	40				
20'	56	30	110	40				
30'	56	30	115	40	209	310	1320	-
AC 72 M	80	40	90	55	180	250	1140	+
10'	78	50	140	55				
20'	65	50	160	55				
30'	83	60	110	55	162	240	1000	-
AP 71 M	65	30	80	45	180	210	870	+
10'	70	25	80	60				
20'	70	25	80	65	180	210	1130	-

Figura 5: Parámetros electrofisiológicos en tres pacientes en quienes se provocaron taquiarritmias auriculares que no pudieron volver a repetirse luego de la administración endovenosa de mexiletine

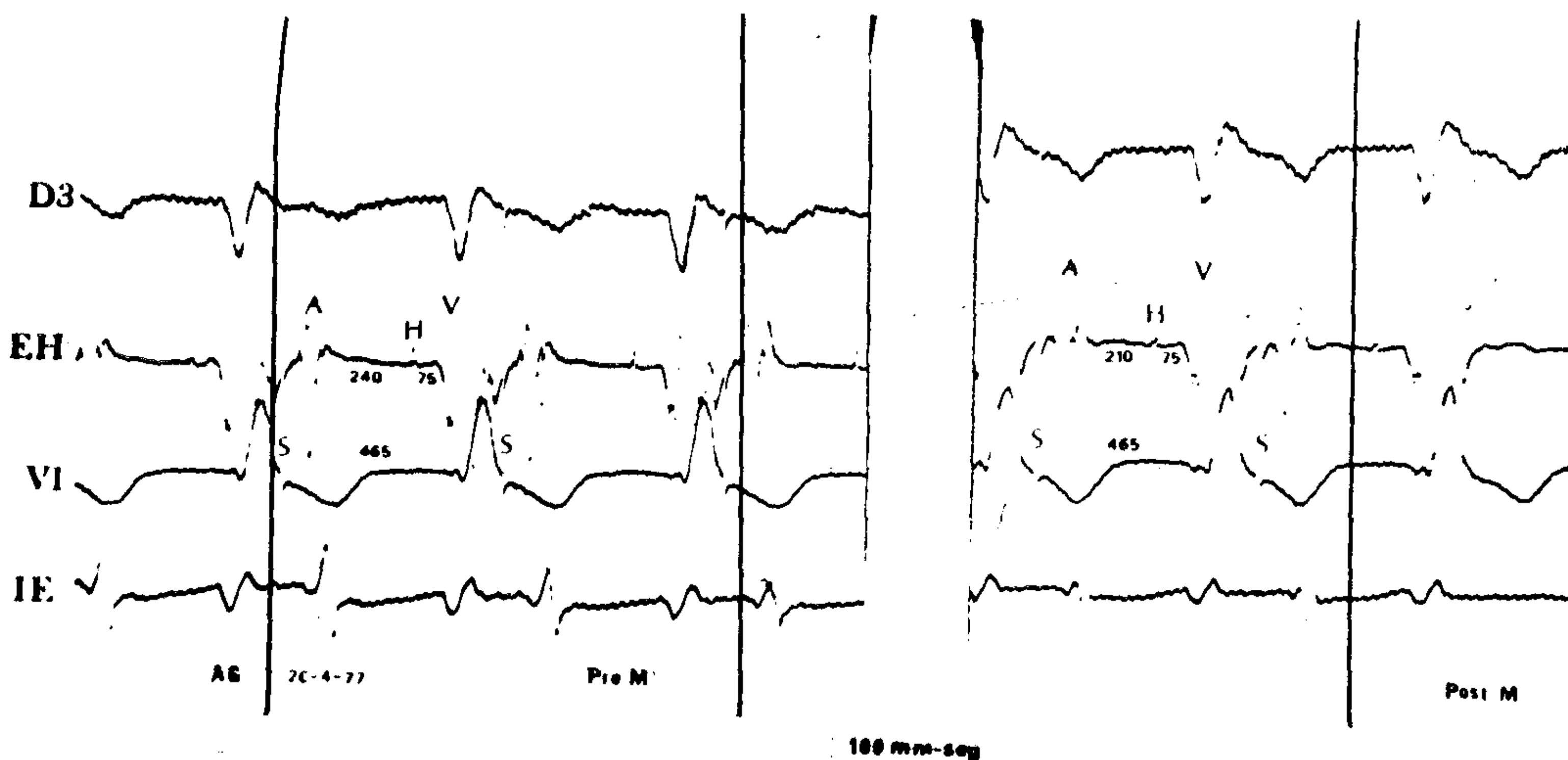


Figura 6: Tiempos de conducción supra e infrahisiana en un paciente antes y a los 30 minutos de administrados 250 mg. de mexiletine por vía endovenosa (EH: electrograma del haz de His; IE: registro intraesofágico)

tine tiene una acción depresora de la conducción y automatismo, en miocardios con severa patología preexistente, por vía endovenosa y a dosis elevadas.

Se vio que la conducción auriculoventricular no se altera significativamente ($P > 0,01$), como tampoco la frecuencia cardíaca. Si bien la refractariedad ventricular no aparece alterada, la ligera disminución de los períodos refractarios auriculares efectivos sugieren la necesidad de profundizar en este aspecto, dadas las implicancias que tiene en los casos en que existan haces aberrantes, con lo que la administración de la droga puede facilitar la conducción a través de las vías normales. Esto coincide con los hallazgos de Mc Comish (14) quien también encontró acortamiento de los períodos refractarios au-

riculares y nodales en un caso de Wolff-Parkinson-White. Roos (15) halló, además, alargamiento de la refractariedad del haz aberrante.

En tres casos en quienes se pudo comprobar taquiarritmias auriculares (aleteo y fibrilación auricular) antes de suministrada la droga, estas no se pudieron repetir luego de la administración de mexiletine a dosis terapéuticas. Estos efectos sobre la fibra auricular no fueron hallados en los estudios electrofisiológicos realizados en otros centros, probablemente por no seguir esta metodología. Futuras investigaciones en este campo podrán justificar eventualmente su uso en la prevención y tratamiento de las arritmias supraventriculares.

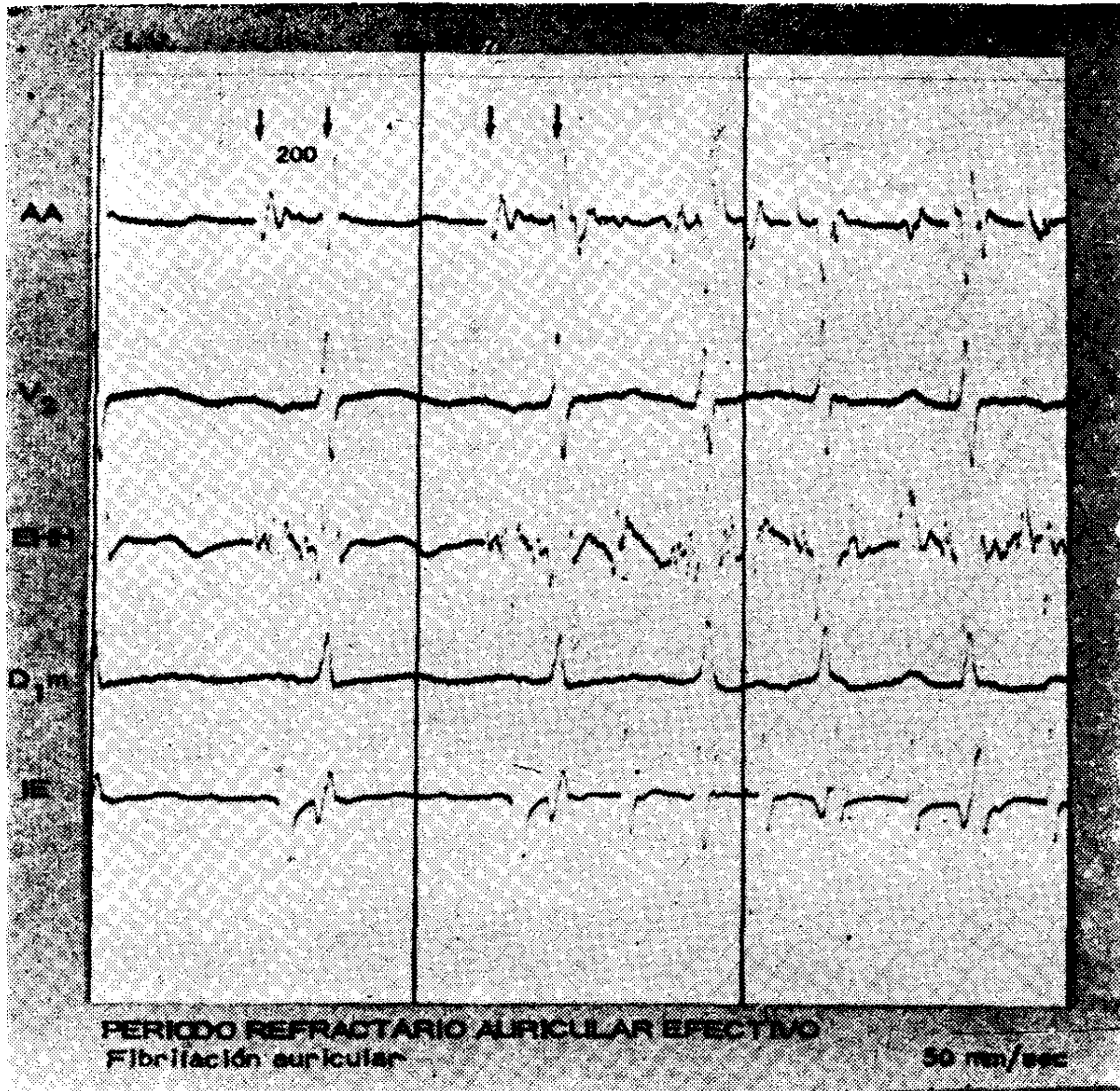


Figura 7: Medición del período refractario auricular efectivo. A una estimulación auricular apareada S1 S2 de 210 mseg. se desencadena una fibrilación auricular

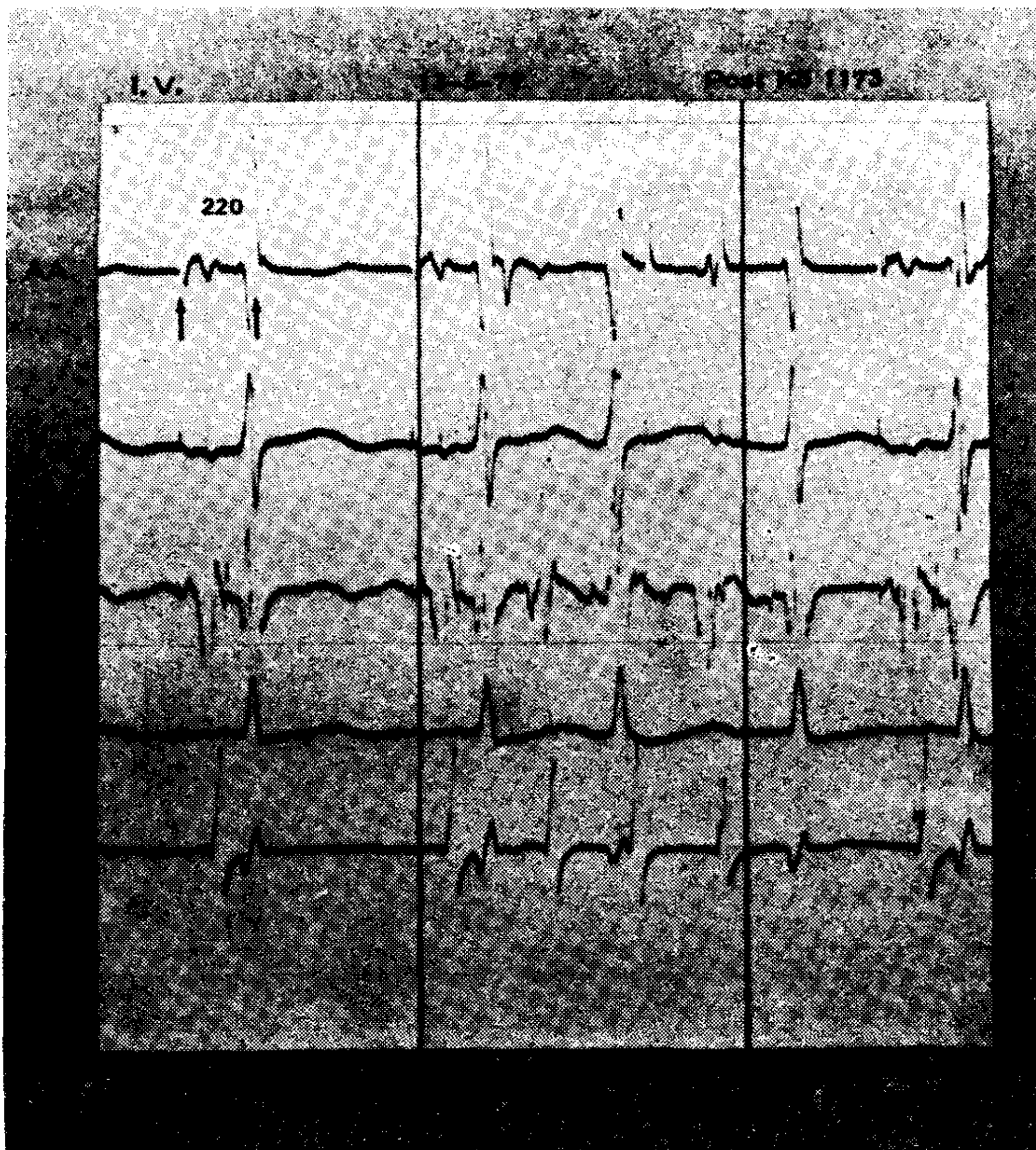


Figura 8: El paciente de la figura 7, luego de administrados 250 mgs. de mexiletine por vía endovenosa, prolonga ligeramente el período refractario auricular y no desencadena taquiarritmias

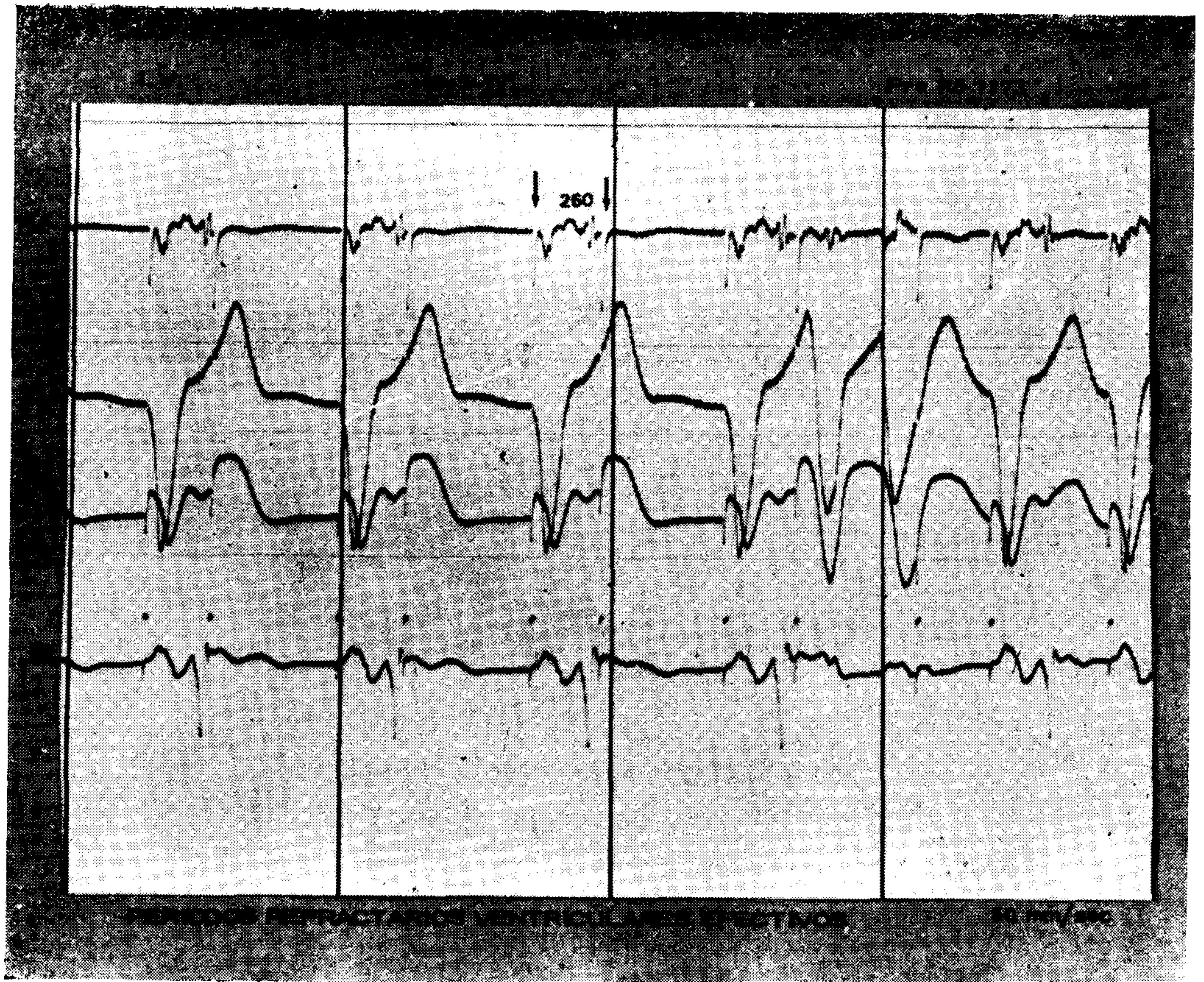


Figura 9: Período refractario ventricular efectivo. Se observan las dos espigas de estimulación ventricular que con S1 S2 de 260 mseg. no provocan la segunda captura por permanecer dentro del período refractario efectivo. Al separarse ligeramente en el siguiente latido presenta la segunda captura ventricular

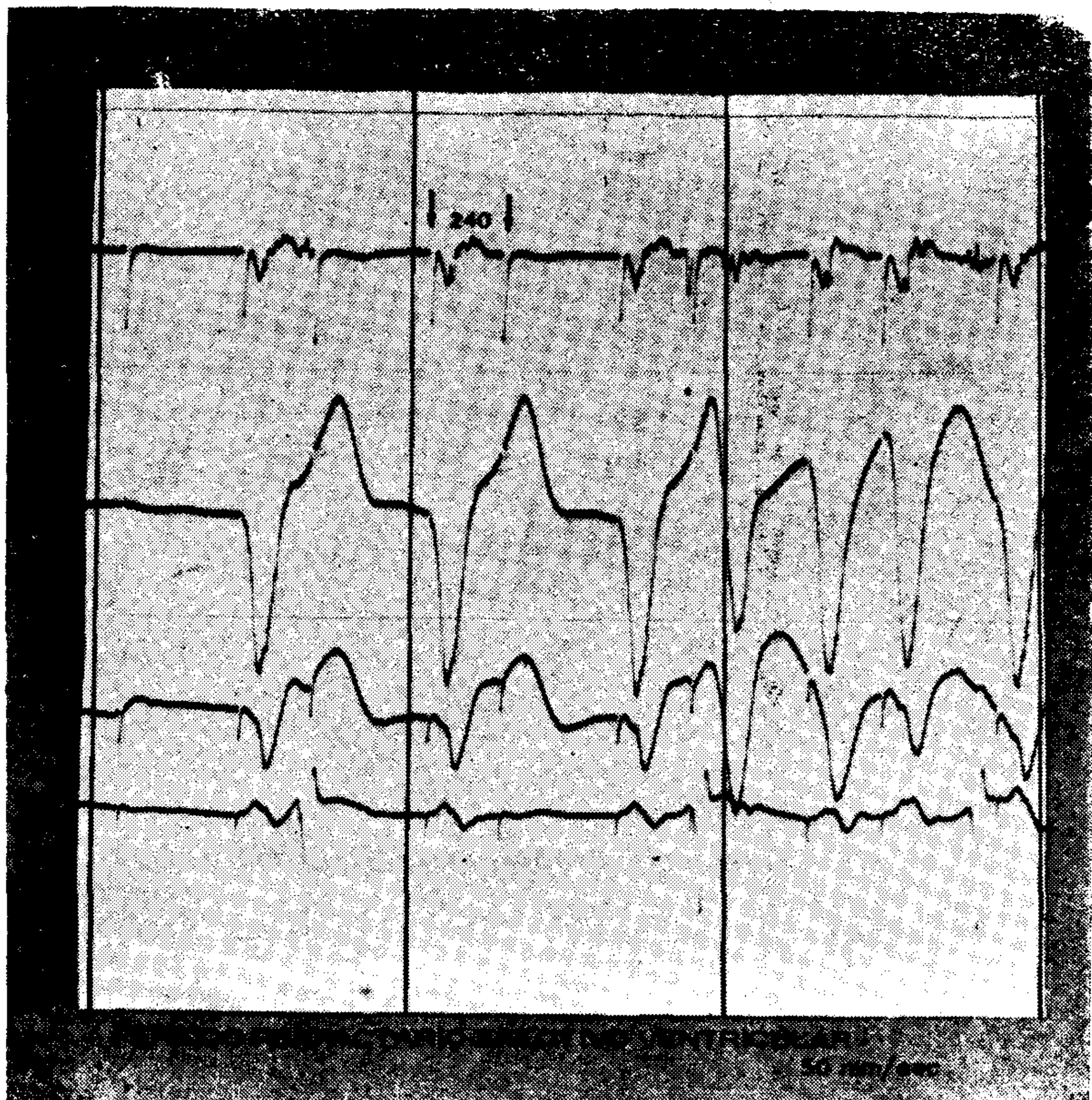


Figura 10: El paciente de la figura anterior acorta el período refrac-

Estas comprobaciones sugieren que mexiletine tiene efectos electrofisiológicos parecidos a los de la lidocaína (16) y la difenilhidantoína (17). Difieren de los hallazgos observados en estudios electrofisiológicos luego de la administración de quinidina o procainamida (18, 19).

Vaughan-Williams encontró que si bien deprime la velocidad de ascenso de la fase O y el "overshooting" del potencial de acción, también acorta la longitud del mismo, como lo confirmó recientemente Wittig (20). Ellos no encontraron que la droga presentara efectos antisimpáticos, con lo que la diferenciaron netamente de los betabloqueadores, tampoco se observaron efectos sobre los canales lentos de calcio. En los estudios clínicos hemos visto que cuando su actividad no era satisfactoria, y en pacientes en quienes tampoco fueron efectivas todas las otras drogas de manejo habitual, la asociación con amiodarona resultó ser notablemente eficaz. Esto sugiere que la asociación de estas dos drogas, una del grupo 1 y otra del grupo 3 de Vaughan-Williams, podría ser una asociación farmacológica útil en el tratamiento de las severas arritmias premonitorias y determinantes de la muerte súbita.

SUMMARY

ELECTROPHYSIOLOGIC EFFECTS OF A NEW ANTIARRITMIC DRUG (MEXILETINE)

In 17 patients from 28 to 86 years old, with cardiopathies of different etiology, in which were made electrofisiological studies, administered a new antiarrhythmic drug (mexiletine) infused intravenously, to determine its repercussion on automatism and cardiac conduction. Its chemical structure and its local anesthetic properties resemble those of lignocaine, and should be classified as a class I B antiarrhythmic drug (Vaughan-Williams). Four patients didn't present conduction defects, 6 bifascicular blocks, 4 trifascicular blocks, 1 complete heart block and 2 first grade AV block. All received 250 mg of mexiletine intravenously in 10 minutes. Was investigated the heart rate, sinoatrial conduction time, AH interval, VV interval, sino atrial recovery time, interauricular conduction time, effective refractory period of the atrium and effective refractory period of the His-Purkinje system. The measurements were realized at 10, 20 and 30 minutes. There wasn't statistically significant changes in those parameters. The results indicate that mexiletine is an antiarrhythmic drug without deleterious effect on intracardiac conduction, except in patients with severe conduction defects.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen J. D., Kofi Ekue J. M., Shanks R. G. y Zaidi S. A. The effect of Kö 1173 a new anticonvulsant agent on experimental cardiac arrhythmias. *British Jour, of Pharm* 45, 561, 1972.
2. Campbell N. P. S., Kelly J. G., Shanks R. G., Chaturvedi N. C., Strong J. E. y Pantridge J. G. Mexiletine in management of ventricular dysrhythmias. *Lancet* II, 404, 1973.
3. Talbot R. G., Nimmo J., Julian D. G., Clark R. A., Neilson J. M. y Prescott L. G. Treatment of ventricular arrhythmias with mexiletine. *Lancet* II, 399, 1973.
4. Pantridge J. G. y col. Ataque coronario agudo. Panamericana, Buenos Aires, 1977.
5. Vaughan-Williams E. M. Classification of anti-dysrhythmic drugs. *Pharmacology and Therapeutics* B. 1 115-138. Pergamon 1975.
6. Roos J. C. y Dunning A. J. Electrophysiological effects of mexiletine in man. *Postgrad Med Journal*, suppl I vol 53, 92, 1977.
7. McComish, R. C., Kitson D. y Jewitt D. Clinical Electrophysiological effects of mexiletine. *Postgrad Med Journal*. Suppl I, vol 53, 85, 1977.
8. Scherlag B. J., Lau S. H., Helfant R. H., Berkowitz W. D. y Stein D. Catheter technique for recording His bundle activity in man *Circ* 39, 13, 1969.
9. Strauss H. C., Saroff A. L., Bigger J. T., Giardina E. G. Premature atrial stimulation as a key to understanding of sinoatrial conduction in man. *Circ* 47, 86, 1973.
10. Denes P., Wu D., Dhingra R., Pietras R. J. y Rosen D. M. The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man. *Circ* 49, 32, 1975.
11. Christopher F. C., Wyndham M. B., Fernando Amat-Y-Leon M. D., Delon WU, Pablo Nenes, Dhingra R., Ross S. y Rosen K.: Effects of cycle length on atrial vulnerability. *Circ*. 55: 260, 1977.
12. Snedecor G. W. Métodos estadísticos, CECSA, México 1970.
13. Steel R. G. P. y Torrie J. H. Principles and Procedures of Statistics. McGraw Hill, New York, 1960.
14. McComish, ob. cit.
15. Roos, ob. cit.
16. Josephson M. E., Caracta A. R., Lau S. H., Gallagher J. J. y Damato A. N. Effects of lidocaine on refractory periods in man. *Am. Heart Journal* 84, 778, 1972.
17. Caracta A., Damato A. N., Josephson M. E., Ricciutti M. A., Gallagher J. J. y Lau S. H. Electrophysiological properties of diphenylhydantoin. *Circ* 47, 1234, 1973.
18. Josephson M. E., Caracta A. R., Lau S. H. y Damato A. N. The electrophysiological effects of intramuscular quinidine on atrioventricular conducting systems in man *Am Jour of Card* 87, 55, 1974.
19. Josephson M. E., Caracta A. R., Ricciutti M. A., Lau S. H. y Damato A. N. Electrophysiological properties of procaine amide in man *Am Jour of Card* 33, 596, 1974.
20. Wittig J. y Vaughan-Williams E. M. The electrophysiological effects of mexiletine on distal Purkinje fibers of canine heart, cit. en *Postgrad Med Journal* I, 53, 91, 1977.