

Ajmalina y reversión de taquicardia ventricular

CLAUDIO A. MURATORE*, RAFAEL F. RABINOVICH, AMALIA M. DESCALZO, CARLOS M. NIJENSOHN, HORACIO J. GIMENEZ

División Cardiovascular, Hospital Israelita y Hospital Militar Central, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 12/91. Aceptado: 3/92

Dirección para separatas: Sanabria 3047, 9º "B", (1417) Buenos Aires, Argentina

Este estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad y seguridad de la ajmalina sola o asociada a estimulación ventricular en la reversión de la taquicardia ventricular espontánea o inducida en el estudio electrofisiológico. Se incluyeron 18 pacientes (edad promedio 59 años, rango 50-72; hombres 15); etiología de las cardiopatías: coronaria doce, chagásica tres, hipertrófica dos. La fracción de eyección promedio del ventrículo izquierdo fue $33 \pm 9\%$. La ajmalina se administró en dosis única de 50 mg intravenosa. Se utilizó en 26 episodios de taquicardia ventricular, 24 inducidos por estudio electrofisiológico. La longitud de ciclo basal de las taquicardias ventriculares fue de 327 ± 62 mseg (rango 240-400). La ajmalina se utilizó como primera elección y si al cabo de tres minutos no revertía la arritmia, se realizaba estimulación ventricular. La ajmalina prolongó la longitud de ciclo de las taquicardias ventriculares (327 ± 62 a 423 ± 63 mseg; $p < 0,001$). En once episodios (42,3%) la ajmalina revirtió la arritmia a ritmo sinusal. En doce casos (46,1%), después de tres minutos de infusión de la droga, la estimulación ventricular la revirtió. Se comprobó ineffectividad en tres episodios (11,5%). Dos de ellos degeneraron en fibrilación ventricular. Todos volvieron a ritmo sinusal luego de la cardioversión eléctrica. No se observaron efectos colaterales. En consecuencia: 1) la ajmalina prolonga significativamente la longitud de ciclo de la taquicardia ventricular; 2) esta droga es efectiva en la reversión de la taquicardia ventricular en el 42% de los episodios, y 3) asociada a estimulación ventricular, la reversión de la taquicardia ventricular fue del 88,5% de los casos.

La ajmalina ha sido utilizada desde hace varios años como droga antiarrítmica.^{1,2} Otras de sus aplicaciones diagnósticas son la valoración del tiempo de conducción intraventricular luego de la administración intravenosa para determinar el implante de marcapasos definitivo³⁻⁵ y la evaluación del período refractario de las vías anómalas.⁶ En nuestro medio no existen informaciones sobre la influencia terapéutica de la ajmalina en la reversión de taquicardia ventricular sostenida.

Este estudio abierto se diseñó para determinar la eficacia de la ajmalina o ajmalina/estimulación ventricular programada para revertir la taquicardia ventricular sostenida. Asimismo, para investigar la relación entre la modificación de la longitud de ciclo de la taquicardia ventricular y su posibilidad de reversión.

MATERIAL Y METODO

Selección de pacientes

Ingresaron 18 pacientes (edad promedio 59 años, rango 50-72; sexo masculino 15, femenino 3) con antecedentes de taquicardia ven-

tricular sostenida. Las características clínicas de estos pacientes se describen en la Tabla 1. A todos se les realizó un estudio electrofisiológico para determinar el mecanismo de la arritmia y la terapéutica apropiada. Los episodios de taquicardia ventricular no estuvieron asociados a la fase aguda de un infarto de miocardio ni a otras causas primarias reversibles. Las cardiopatías subyacentes eran: coronaria en trece pacientes, chagásica en tres e hipertrófica en dos. La fracción de eyección promedio era de $33 \pm 9\%$ (rango 25%-55%). En seis pacientes la fracción de eyección fue menor del 30%.

Estudio electrofisiológico

Se efectuaron doce estudios en condiciones basales libres de drogas antiarrítmicas y en los doce restantes tests seriados con drogas antiarrítmicas. Las drogas administradas eran en estos últimos: atenolol 1, flecainida 3, amiodarona 4, propafenona 1, mexiletina 1, procainamida 1 y tocainida 1 (ver Tabla 2).

Las técnicas utilizadas para el registro han sido previamente descriptas en detalle.^{7,8} El protocolo de estimulación para inducción de

Tabla 1
Características clínicas de los pacientes

N	Pacientes	Edad	Sexo	Cardiopatía	FE
1	F.R.	59	M	C.C.	29 %
2	A.E.	69	M	M.H.	55 %
3	B.A.	63	M	C.CH	25 %
4	C.H.	57	M	M.H.	40 %
5	R.A.	59	M	C.C.	30 %
6	A.A.	50	M	C.C.	40 %
7	C.B.	52	F	C.C.	45 %
8	C.S.	60	M	C.C.	28 %
9	C.A.	65	M	C.C.	—
10	D.R.	68	M	C.C.	25 %
11	G.M.	72	F	C.C.	—
12	S.R.	68	M	C.C.	—
13	V.J.	50	F	C.CH	—
14	P.A.	51	M	C.C.	25 %
15	P.C.	55	M	C.CH	30 %
16	C.S.	55	M	C.C.	30 %
17	G.G.	62	M	C.C.	—
18	S.F.	63	M	C.C.	28 %

M: Masculino. F: Femenino. C.C.: Cardiopatía coronaria. M.H.: Miocardiopatía hipertrófica. C.CH: Cardiopatía chagásica.

taquicardia ventricular consistió en la introducción de extraestímulos ventriculares únicos o dobles. Después de ocho latidos de marcapaseo ventricular a 100 y 150 latidos por minuto se introdujo un estímulo único prematuro (S2) comenzando en la diástole tardía, el que se fue acortando progresivamente hasta el período refractario ventricular. Posteriormente se aumentó el acoplamiento del primer extraestímulo un 20 % por encima del valor del período refractario y se agregó un segundo extraestímulo (S3) con el mismo valor del S2, disminuyéndolo luego en pasos de 20 mseg hasta el período refractario. Este protocolo se repitió en punta y tracto de salida del ventrículo derecho. De no ser inducida la arritmia se utilizaron ráfagas de diez estímulos a 300 mseg. Todos los estímulos fueron liberados con energía del doble del umbral. Cuando se indujo taquicardia ventricular sostenida por algunas de estas técnicas se puso fin al protocolo de estimulación.

Para la reversión se utilizó un protocolo similar al descrito anteriormente sólo en punta de ventrículo derecho, eligiendo extraestímulos o trenes de acuerdo con la longitud de ciclo de la taquicardia ventricular inducida. Se puso especial atención en que la configuración de la arritmia provocada fuese similar a la presentada espontáneamente por el paciente.

Protocolo de tratamiento con ajmalina

Se utilizó ajmalina base SAC. Una vez inducida la taquicardia ventricular sostenida, se administró la droga por vía endovenosa lenta (en un minuto), a razón de 50 mg diluida en 10 cc de solución fisiológica, única dosis, como primera elección de tratamiento. Pasados tres minutos de la administración de la misma, si la arritmia no revirtió a ritmo sinusal, se constató la acción de la ajmalina sobre la longitud del ciclo de la taquicardia ventricular y se procedió a efectuar el protocolo de reversión por estimulación ventricular.

Definición

Taquicardia ventricular sostenida: se consideró a la que durase más de 30 segundos o que requiriese terminación antes de ese tiempo.

Análisis estadístico

Para la evaluación estadística de los datos se utilizó la prueba de t de Student. Se consideró valor estadísticamente significativo a $p < 0,05$.

RESULTADOS

Inducibilidad y características de la arritmia

Durante el estudio electrofisiológico se indujeron 24 episodios de taquicardia ventricular sostenida monomórfica. Veintitrés de ellos inducidos por estimulación desde la punta del ventrículo derecho; cuatro con un extraestímulo, 16 con dos extraestímulos, uno con trenes y tres por estimulación mecánica del catéter. La longitud de ciclo varió entre 240 y 400 mseg (media = 331 ± 62 mseg). Once tuvieron un ciclo $<$ de 300 mseg. Dos pacientes presentaron taquicardia ventricular sostenida espontánea a su ingreso en el hospital y recibieron ajmalina como tratamiento de su arritmia.

Ajmalina y estimulación ventricular en la reversión de la taquicardia ventricular sostenida

La ajmalina revirtió a ritmo sinusal once episodios de taquicardia ventricular sostenida (42,3 %) antes de los tres minutos del fin de la infusión de la misma (Tabla 2). Prolongó la longitud de ciclo de los episodios de taquicardia ventricular de 331 ± 62 a 432 ± 63 mseg ($p < 0,001$).

En doce episodios (46,1 %) en los que la ajmalina no logró la recuperación del ritmo sinusal en forma espontánea, la arritmia fue revertida por estimulación ventricular; diez con un extraestímulo y dos con trenes (Tabla 2).

Tabla 2
Características electrofisiológicas

N	EEF	Ciclo TV inducida	Ciclo TV postajmalina	Protocolo de reversión
1	Basal	400 mseg	440 mseg	Choque
2	Atenolol	260 mseg	380 mseg	Ajmalina
3	Basal	385 mseg	500 mseg	Ajmalina
4	Basal	300 mseg	420 mseg	Ajmalina
5	Basal	320 mseg	480 mseg	Ajmalina
	Mexiletina	260 mseg	360 mseg	Ajmalina + S2
6	Flecainida	280 mseg	350 mseg	Ajmalina + S2
	Flecainida	320 mseg	450 mseg	Ajmalina
	Basal	240 mseg	310 mseg	Ajmalina + S2
7	Basal	300 mseg	420 mseg	Ajmalina
	Amiodarona	350 mseg	500 mseg	Ajmalina
8	Amiodarona	400 mseg	520 mseg	Ajmalina
	Procainida	360 mseg	440 mseg	Ajmalina + S2
9	Basal	310 mseg	410 mseg	Ajmalina + S2
	Flecainida	360 mseg	440 mseg	Ajmalina + S2
	Tocainida	360 mseg	450 mseg	Ajmalina + S2
10	Propafenona	300 mseg	350 mseg	Choque FV
11	Basal	320 mseg	410 mseg	Ajmalina + Trenes
12	Basal	250 mseg	380 mseg	Ajmalina + Trenes
13	Basal	250 mseg	360 mseg	Ajmalina + S2
14	Basal	280 mseg	FV	Choque
15	Basal	500 mseg	600 mseg	Ajmalina
16	Amiodarona	400 mseg	485 mseg	Ajmalina + S2
17	Basal	275 mseg	400 mseg	Ajmalina + S2
18	Basal	400 mseg	480 mseg	Ajmalina
	Amiodarona	380 mseg	480 mseg	Ajmalina

TV: Taquicardia ventricular. FV: Fibrilación ventricular.

Teniendo en cuenta la reversión con ajmalina sola o asociada a estimulación ventricular, la efectividad del método alcanzó al 88,4% (23 de 26 episodios).

Se comprobó fracaso de la metodología utilizada en tres casos (11,5%). En dos de ellos la arritmia degeneró en fibrilación ventricular. Ambos presentaron una longitud de ciclo de 280 y 300 mseg. El restante mostró una longitud de ciclo de 400 mseg, debiendo optarse por la cardioversión eléctrica por mala tolerancia hemodinámica. En los tres casos la cardio-

versión eléctrica revirtió la arritmia sin complicaciones ni morbilidad. La fracción de eyección de estos pacientes fue < de 30%. Uno de los enfermos estaba con medicación antiarrítmica y los dos restantes sin ella.

Efectos colaterales

En ningún caso con las dosis administradas se constataron signos de insuficiencia cardíaca clínica, ni trastornos de conducción que requirieran tratamiento específico. Sólo se observó aparición de sensación de calor en el cuerpo.

DISCUSION

La ajmalina, descrita por Siddiqui y Siddiqui en 1931, es un fármaco derivado de la rauwolfia con acción antiarrítmica similar a la de la quinidina. Debido a sus propiedades electrofisiológicas juega un rol importante en arritmias ventriculares. Esta droga aumenta discretamente la frecuencia cardíaca (acción vagolítica), prolonga levemente los tiempos de conducción intraauricular e intranodal y puede deprimir severamente el sistema His-Purkinje, evidenciado por una prolongación manifiesta del intervalo HV.⁴

Los efectos antiarrítmicos de la ajmalina se basan en la supresión de la actividad espontánea de las células marcapasos, en la prolongación del período refractario y en la disminución de la velocidad de conducción de las fibras de Purkinje.^{9, 10}

Existen varias publicaciones sobre el efecto de la ajmalina en la arritmia ventricular crónica y en la fase aguda postinfarto de miocardio. Bussman y colaboradores,¹¹ utilizando bitartrato de prajmalium, han encontrado un 80% de supresión o reducción significativa de la extrasistolia ventricular en un grupo de 19 pacientes. Estos hallazgos son similares a los publicados por Mathey y colaboradores.¹² Estos autores utilizaron la droga por vía oral. Existen diferencias en la administración oral o intravenosa; ésta fue la utilizada en nuestro estudio, especialmente en el pico máximo de acción y en su vida media.

Bussman y colaboradores¹¹ la utilizaron en la fase aguda del infarto agudo de miocardio en pacientes con extrasistolia ventricular frecuente y episodios de taquicardia ventricular autolimitada, con buenos resultados. Sztamany y colaboradores¹³ investigaron la inyección de ajmalina endovenosa en pacientes con arritmia ventricular, grados II-IVb de Lown, taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular después de la cirugía cardíaca. La ajmalina produjo una supresión total de la arritmia en el 40% de los casos, y una mejoría significativa de las formas complejas en el 100% de los pacientes tratados.

La taquicardia ventricular inducida en el laboratorio de electrofisiología puede ser revertida por estimulación ventricular entre el 61%¹⁴ y el 95%¹⁵ de los casos, siendo los métodos más comúnmente utilizados los estímulos aislados, uno o dos extraestímulos posteriores a un marcapaseo basal, trenes o ráfagas con diferentes longitudes de ciclos, atrapamiento, estimulación autodecremental. En este estudio sólo se utilizaron extraestímulos o trenes para la reversión

de los episodios de taquicardia ventricular.

Lingfelder y colaboradores² publicaron su experiencia en 23 pacientes con taquicardia ventricular sostenida y estudios electrofisiológicos. Luego de la infusión de ajmalina IV, la arritmia no pudo ser inducida por estimulación ventricular en ocho de los 23 pacientes (35%). En nuestro estudio, a diferencia de éste, sólo se utilizó ajmalina como droga para la reversión de las taquicardias ventriculares espontáneas o inducidas en el estudio electrofisiológico, constatándose la vuelta al ritmo sinusal en once episodios (42,3%).

La ajmalina produce alteraciones en las características de la taquicardia ventricular, especialmente en la longitud del ciclo de las mismas. En nuestra experiencia, de acuerdo con otras publicaciones,² la ajmalina prolongó en forma significativa la longitud del ciclo de las taquicardias ventriculares con respecto al basal. Esta prolongación del ciclo permitió realizar con mayor seguridad estimulación ventricular y en doce episodios (46%) en que la arritmia no fue revertida por la droga en primera instancia, una posterior estimulación ventricular fue efectiva. Constatamos fracaso de la droga sola o asociada a estimulación ventricular en tres episodios (11,5%). En este estudio no hemos observado efectos colaterales de importancia durante la administración endovenosa. Como toda droga antiarrítmica presenta efecto proarrítmico. Wellens y colaboradores¹⁶ refieren un caso de muerte por arritmia ventricular postadministración de ajmalina.

Uno de los pacientes de este estudio al que se había inducido taquicardia ventricular luego de la ajmalina degeneró en fibrilación ventricular que revirtió con choque eléctrico. En este caso particular este efecto no puede ser atribuido totalmente a la droga, ya que la taquicardia ventricular tenía un ciclo de 280 mseg (210 ppm) y la fracción de eyección era menor del 30% y es sabido que estas arritmias rápidas en pacientes con mala función ventricular pueden degenerar *per se* en fibrilación ventricular. El mismo juicio se puede adjudicar al segundo paciente descrito en esta serie, que degeneró en fibrilación ventricular luego de intentar la reversión con trenes posteriores a la administración de ajmalina. Teniendo en cuenta estos dos casos creemos que la administración de esta droga debe realizarse con sumo cuidado y en un ámbito adecuado en pacientes con taquicardia ventricular y función ventricular severamente deprimida. Asimismo, el hecho de degenerar en fibrilación ventricular tampoco puede ser atri-

buable a la asociación de drogas antiarrítmicas, ya que uno de los dos pacientes fue estudiado libre de drogas.

CONCLUSION

Creemos que la ajmalina es una droga efectiva para el tratamiento de los pacientes con taquicardia ventricular sostenida, ya que en un porcentaje aceptable de los casos revierte la arritmia a ritmo sinusal y al prolongar la longitud de ciclo de la taquicardia ventricular, en los casos en los que no haya suprimido la arritmia, permite realizar estimulación ventricular programada con mayor seguridad.

SUMMARY

Ajmaline is a type Ia antiarrhythmic agent derived from rauwolfia serpentine. We investigate acute ajmaline efficacy and safety in 18 patients on 26 episodes of induced (24) or spontaneous (2) ventricular tachycardia elapsed during electrophysiologic studies. After intravenous 50 mg ajmaline, ventricular tachycardia cycle length was increased from 327 ± 62 to 432 ± 6 msec ($p < 0.001$). Eleven ventricular tachycardia events (42%) were acutely suppressed; twelve (47%) were also suppressed to sinus rhythm by programmed ventricular stimulation postajmaline; on three episodes (11%) (one ventricular tachycardia, two ventricular fibrillation) cardioversion was needed. No ajmaline side effects were observed. Thus, ajmaline terminates ventricular tachycardia in 42% of the episodes. Ajmaline plus ventricular stimulation was effective to suppress ventricular tachycardia in 88% of the episodes. A major electrophysiologic effect was to prolong initially the ventricular tachycardia cycle length. In conclusion: ajmaline is an attractive therapeutic option to terminate ventricular tachycardia.

BIBLIOGRAFIA

1. Bazika V, Land TW, Pappelbaum S et al: Ajmalin, a rauwolfia alkaloid for the treatment of digitoxic arrhythmias. *Am J Cardiol* 1986; 17: 227-231.
2. Lengfelder W, Senges J, Rizo I et al: Intraindividual comparison of intravenous ajmaline and quinidine in patients with sustained ventricular tachycardia: effects on anormal myocardium and on arrhythmia characteristics. *Eur Heart J* 1985; 6: 312-322.
3. Guerot C, Valere PE, Laffay N et al: Valeur predictive du test a l'ajmaline dans le diagnostic des blocs auriculo-ventriculaires paroxystiques distaux. *Ann Med Interne (Paris)* 1981; 135: 246-251.
4. Publisi A, Ricci R, Angrisani G et al: Il test all'ajmalina nella identificazione del pazienti ad alto rischio di blocco atrio-ventricolare completo parossistico. *R Ital Cardiol* 1982; 12: 866-902.
5. Boccardo D, Tibaldi M, Coll M et al: Utilidad del test de ajmalina en la indicación del implante de marcapasos definitivo. *Rev Fed Arg Cardiol* 1991; 20: 41-48.
6. Wellens HJJ, Bar FW, Gorgels AP et al: Use of ajmaline in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome to disclose short refractory period of the accessory pathway. *Am J Cardiol* 1980; 45: 130-137.
7. Fischer JD, Cohen HL, Mehra R et al: Cardiac pacing and pacemakers. II: Serial electrophysiologic-pharmacologic testing for control of recurrent tachyarrhythmias. *Am Heart J* 1977; 93: 658-668.
8. Mason JW, Winkle RA: Electrode catheter arrhythmia induction in the selection and assessment of antiarrhythmic drug therapy for recurrent ventricular tachycardia. *Circulation* 1978; 58: 971-985.
9. Chatterjee ML, De MS: Pharmacological action of ajmaline, the possible mechanism of its antiarrhythmic action, and its therapeutic possibilities. *Nature* 1963; 200: 1067-1068.
10. Shigenobu K, Kasuya Y, Iahiko J et al: The actions of N-propyl ajmaline on experimental arrhythmias and electrophysiological properties of the heart. *Chem Pharm Bull* 1974; 22: 2329-2336.
11. Bussmann WD, Muller E, Hanel HJ et al: Orally administered prajmalium bitartrate in acute and chronic ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1978; 41: 577-583.
12. Mathey D, Bleifeld W, Effert S: Neo-gilurytmal (N-n-propyl-ajmalinium-hydrogentartrat) in der oralen therapie von herzhrythmusstorungen. *Med Klin* 1973; 68: 598-601.
13. Szatmary L, Czako E, Renyi-Vamos P et al: The acute effect of ajmaline on ventricular arrhythmias after cardiac surgery. *Acta Med Hung* 1988; 43: 321-331.
14. Waldetker B, Brugada P, Zehender M et al: Importance of modes of electrical termination of ventricular tachycardia for the selection or implantable antitachycardia device. *Am J Cardiol* 1986; 57: 150-155.
15. Fischer JD, Kim SG, Matos JA et al: Comparative effectiveness of pacing techniques for termination of well tolerated sustained ventricular tachycardia. *Pace* 1983; 6: 915-922.
16. Wellens HJJ, Bar F, Vanagt E: Death after ajmaline administration. *Am J Cardiol* 1980; 45: 905.