

# Validez de un protocolo de estudio para el tratamiento de las arritmias ventriculares en la miocarditis chagásica crónica. Utilidad de la mexiletina

I. Mendoza,\*  
F. Moleiro,\*  
R. Posse,\*\*\*  
A. Castellanos,\*\*  
J. González,\*\*\*  
A. Anselmi\*

## SUMMARY

*The antiarrhythmic efficacy of Mexiletine, a new analog of lidocaine available in oral form was investigated in 30 patients with chronic Chagas myocarditis and high frequency refractory ventricular arrhythmias (VA). A longitudinal placebo-controlled, double blind, randomized crossover study design was used to study the effects of mexiletine on VA recorded on multiple 24 hour ambulatory electrocardiograms. We used analysis of variance to isolate the contribution of each of many component to the variation in a complex model. Additionally, linear regression analysis was used to describe the relationship between baseline placebo VA frequency to establish 95 % one tail confidence interval of a true drug response. Mexiletine was effective in 19 of 30 patients. Transient side effects occurred in 8 patients. It is concluded that mexiletine is a useful agent.*

## Palabras clave

*Miocarditis chagásica crónica, arritmias ventriculares, mexiletina*

Las arritmias ventriculares constituyen la principal causa de muerte súbita tanto en la cardiopatía isquémica,<sup>1-3</sup> como en la miocarditis chagásica crónica.<sup>4-7</sup> Esta observación constituye la base racional del tratamiento antiarrítmico; sin embargo, hasta el presente no existe un agente antiarrítmico ideal libre de efectos secundarios o consistentemente efectivo. De aquí la importancia de valorar la eficacia y tolerancia de antiarrítmicos desarrollados recientemente.

La mexiletina es un antiarrítmico con estructura química similar a la lidocaína, pero con las ventajas adicionales de ser activo tanto cuando se administra por vía oral como intravenosa y el tener una vida media farmacológica larga de aproximadamente 11 horas.<sup>8-12</sup> El objetivo de este estudio es valorar la eficacia y tolerancia de la mexiletina en un grupo de pacientes con miocarditis crónica chagásica y arritmia ventricular frecuente que constituye un grupo homogéneo ideal para la evaluación.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudió a 30 pacientes (20 hombres y 10 mujeres) en edades comprendidas entre 20 y 46 años (promedio 34 años) con diagnóstico clínico, epidemiológico y serológico (reacción de fijación de complemento de Machado Guerreiro y test de hemoaglutinación) de miocarditis chagásica crónica.<sup>4-7</sup>

*Criterios de inclusión:* Se estudió a todos los pacientes seleccionados en forma ambulatoria, y presentaban arritmia ventricular frecuente, grados 2, 3, 4A y 4B de la clasificación de Lown y Wolff.<sup>13</sup> No se incluyó el grado 5 (fenómeno de R sobre T) como un grupo diferente debido a que no está definitivamente establecido que este

\* Sección de Cardiología del Instituto de Medicina Tropical, Departamento de Enfermedades Cardiovasculares y Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

\*\* Sección de Cardiología, Departamento de Medicina de la Universidad de Miami, Estados Unidos.

\*\*\* Servicio de Cardiología, Hospital Nacional, Prof. Dr. Mariano R. Castex, Buenos Aires, Argentina.



grado identifique en forma separada un grupo diferente de alto riesgo.<sup>14</sup>

**Criterios de exclusión:** Se excluyó a los pacientes con: 1) Arritmia supraventricular con importancia clínica. 2) Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grados. 3) Embarazo. 4) Insuficiencia cardíaca o hepática. 5) Antecedentes de la forma sostenida de taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular recurrente que determinan un alto riesgo en pacientes sometidos a períodos de control ambulatorio, sin tratamiento o recibiendo placebo. 6) Aquellos pacientes que precisaban tratamiento con otros fármacos que alteran las propiedades electrofisiológicas del corazón durante el período de estudio.

Todos los pacientes tenían arritmias ventriculares frecuentes documentadas con 3 registros electrocardiográficos continuos de 24 horas de duración. Tres tenían complejos prematuros ventriculares (CPV) grado 2, ocho tenían arritmia grado 3, siete grado 4A y doce grado 4B.

**Tratamiento previo:** Veintiuno de los 30 pacientes habían recibido tratamiento antiarrítmico previo sin obtener respuesta<sup>15</sup> o presentando efectos secundarios importantes<sup>6</sup> que aconsejaron su suspensión. Veintiún pacientes recibieron quinidina (dosis superior a 14 mg/kg de peso en 24 horas), 3 procainamida (dosis de 250 mg cada 3 horas), 3 disopiramida (1.500 o 200 mg cada 6 horas) y uno, respectivamente, difenilhidantoína (100 mg cada 6 horas), propranolol (80 mg cada 8 horas), amiodarona (800 mg cada 24 horas) y aprindina (50 mg cada 8 horas).

**Esquema de estudio:** Después de obtener su consentimiento escrito para el estudio se sometió a los pacientes a un estudio doble ciego cruzado utilizando mexiletina y placebo (fig. 1). En todos los pacientes se efectuaron dos estudios Holter de 24 horas de duración como control. Se utilizaron grabadores Holter de 2 canales (registros de derivaciones electrocardiográficas  $V_1$  y  $V_5$  modificadas) modelo Del Mar Avionics 445. Se instruyó a los pacientes para que mantuvieran sus actividades habituales. Las grabaciones se estudiaron utilizando un analizador de electrocardiograma computarizado modelo Del Mar Avionics 660A bajo la supervisión directa de un médico cardiólogo experto en el procedimiento, desechando y repitiendo todas las grabaciones defectuosas o aquellas en las que existían discrepancias entre el observador y la computadora. Todas las arritmias detectadas se caracterizaron y cuantificaron en forma horaria. También el análisis de la computadora incluía la cuantificación del promedio de frecuencia cardíaca, número de complejos y número de minutos analizados. Con posterioridad a los registros de control se administró mexiletina en una fase inicial de ajuste de dosis, comenzando con 400 mg de dosis de carga, con-

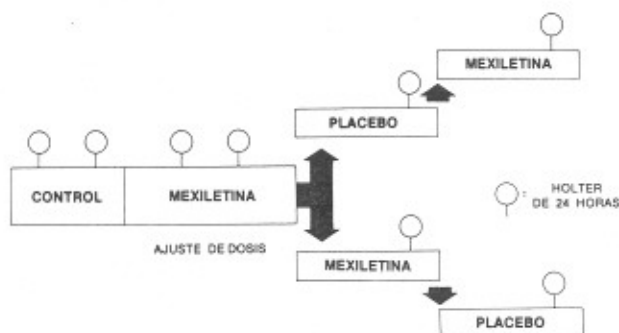


Fig. 1. — Esquema de estudio que incluye una primera fase con registros de control y ajuste de dosis de mexiletina y una segunda fase con un esquema doble ciego cruzado en la que se administró el fármaco y el placebo para valoración de eficacia antiarrítmica. Se practicaron registros Holter de 24 horas en cada fase.

continuándose con 200 mg cada 8 horas. A las 48 y 96 horas del inicio del tratamiento se practicaron nuevos registros Holter de 24 horas. Si no se observaba una reducción del 65 % del nivel control de la arritmia, se aumentaba la dosis hasta un máximo de 900 mg por día. A los 6 días de comenzado el tratamiento los pacientes que respondieron al fármaco entraron en la fase del estudio doble ciego cruzado (segunda fase), recibiendo al azar la mitad placebo y la mitad mexiletina a dosis previamente establecidas, en ambos casos durante 5 días. Al cuarto día se controlaron con Holter de 24 horas. Los pacientes a quienes se administraba mexiletina recibieron a continuación placebo y viceversa. Al cabo del quinto día de este cambio se les sometió a un nuevo Holter de 24 horas.

**Análisis estadístico:** Para distinguir el cambio determinado por la eficacia del fármaco de la variabilidad espontánea de las arritmias ventriculares, y de acuerdo a publicaciones recientes,<sup>12,15-18</sup> se utilizaron los siguientes métodos:

1. Cuando se trataba de arritmias grados 2 y 3 de la clasificación de Lown y Wolff:

- Análisis de regresión lineal aplicados a la frecuencia promedio de CPV/hora durante el control, el tratamiento con placebo y con mexiletina. Para establecer la eficacia antiarrítmica a un nivel de confianza del 95 % se requirió una reducción mayor del 65 % del promedio de CPV/hora del control.<sup>17,18</sup>
- Análisis de varianza para definir la fuente de variaciones intra e intersujetos y determinar la extensión de la variación biológica de estas arritmias. Utilizando la desviación estándar como medida estadística de variación y el cuadrado de la desviación estándar.



dar para distinguir entre las múltiples fuentes de variación.<sup>15,16</sup> Con este método se exige como porcentaje de reducción mínimo (nivel de confianza del 95 %) en el número promedio de CPV/hora para atribuir el efecto a la mexiletina los siguientes cambios: Cuando se utilizaba registro Holter de 24 horas de control y 1 durante el tratamiento una reducción mayor del 84 % del número de CPV/hora. Cuando se utilizaban 3 registros Holter de 24 horas de control y 3 durante el tratamiento una reducción mayor del 65 % en el número de CPV/hora.

2. Cuando se trataba de arritmias grados 4A y 4B de la clasificación de Lown y Wolff de acuerdo a publicaciones recientes<sup>12</sup> y contrario a lo previamente establecido utilizando análisis de varianza,<sup>16</sup> se consideró que la mexiletina era efectiva en el tratamiento de arritmias ventriculares complejas si determinaba una eliminación total de las arritmias grado 4B y una reducción mayor del 90 % de las arritmias grado 4A.

Se obtuvieron electrocardiogramas convencionales de 12 derivaciones antes del comienzo del estudio, el día de inicio y durante el tratamiento con placebo y mexiletina. Se evaluaron los intervalos PR, QRS, QT y QT corregido ( $QT \sqrt{R-R}$ ).

## RESULTADOS

**Primera fase:** El promedio de CPV/hora en los registros de control de los pacientes fue de  $398 \pm 298$  (rango 78 a 1.010). Veinte de los 30 pacientes (fig. 2) mostraron una respuesta a la mexiletina en la fase inicial caracterizada por una reducción mayor del 65 % en el promedio de CPV/hora. Ocho pacientes no respondieron al medicamento a una dosis máxima de 300 mg cada 8 horas y en 2 se suspendió el estudio por presentar reacciones secundarias importantes.

**Segunda fase:** (figs. 2 a 5): En 19 de los 20 pacientes que entraron en esta fase se documentó nuevamente la eficacia de mexiletina, obteniéndose una reducción en el promedio de CPV/hora de 92 % ( $p < 0,001$ ) con un valor de CPV/hora promedio para el grupo de  $40 \pm 37,9$  (rango 3 a 126). En un paciente no se consideró eficaz el fármaco a pesar de una reducción del 68 % del promedio del CPV/hora con relación al nivel control ( $p < 0,05$ ) por continuar presentando arritmia grado 4B (taquicardia ventricular). En total se obtuvo una mejoría no explicada por el

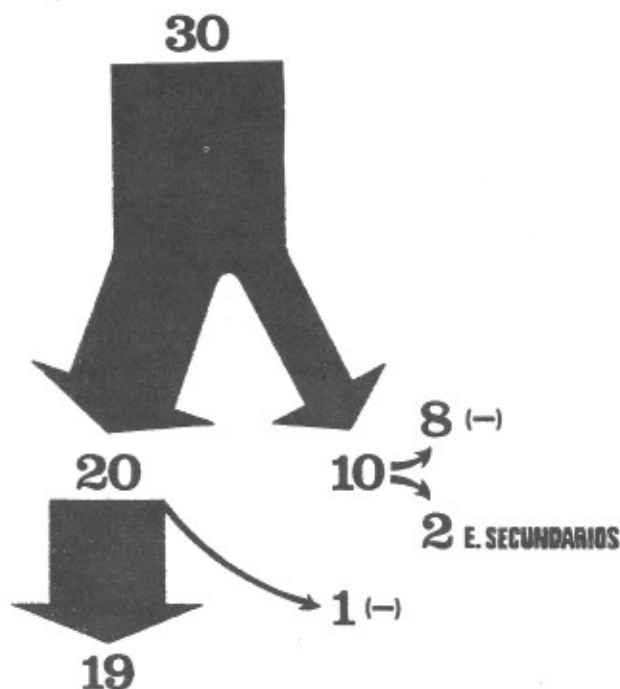


Fig. 2. — Veinte de los 30 pacientes evaluados en la primera fase de ajuste de dosis respondieron a la mexiletina. Ocho no respondieron y en 2 se suspendió el estudio por presentar efectos secundarios importantes.

azar en 19 de los 30 pacientes incluyendo 7 de los 12 pacientes con taquicardia ventricular (arritmia grado 4B). De estos 19 pacientes quince continúan recibiendo mexiletina a largo plazo (8 meses de promedio con rango de 3 a 16 meses) como único antiaritmico con resultados excelentes en los controles practicados.

No se observaron cambios significativos en la frecuencia y grado de la arritmia entre el período de control y el período de tratamiento con placebo (véase tabla I y fig. 3). Siete pacientes presentaban evidencias electrocardiográficas de bloqueo de la subdivisión anterior del haz de His, cuatro de bloqueo de rama derecha del haz de His y uno de ambos. Cuatro pacientes presentaban bradicardia sinusal asintomática. En ninguno de estos pacientes aumentó el trastorno de conducción o la bradicardia sinusal durante el tratamiento con mexiletina.

La dosis diaria requerida para el control de la arritmia fue de 600 mg en 6 pacientes, 750 mg en 8 y 900 mg en 6. Se administró el fármaco cada 8 horas. Es importante subrayar que, como se ilustra en la figura 5, en la mayoría de los pacientes que recibieron dosis de mexiletina superior a 600 mg la respuesta fue dosis dependiente. Durante



TABLA I

Caso	Sexo	Edad	CONTROL	Clase	Placebo	CPV/hora	MEXILETINA		
			Promedio CPV/hora		Promedio CPV/hora		Promedio CPV/hora	Clase	Reducción
1	M	46	116	4A	102	11	2	91	600
2	M	28	370	3	440	56	3	85	600
3	F	28	103	2	38	17	1	83	600
4	F	40	102	3	97	03	1	97	750
5	M	27	78	4A	81	10	1	87	900
6	F	33	194	4B	203	20	1	89	900
7	M	42	245	4B	238	22	1	91	900
8	M	39	310	4B	310	97	4B	68	900
9	M	38	148	4B	120	45	2	69	750
10	M	45	143	3	168	20	1	86	750
11	M	29	719	2	728	22	1	97	750
12	M	39	949	3	960	126	3	86	600
13	M	37	82	3	70	05	1	94	600
14	F	20	427	4A	390	52	2	87	750
15	M	23	390	4B	333	117	2	70	900
16	M	40	238	4B	228	20	1	91	750
17	F	37	191	4A	186	21	1	89	750
18	M	42	394	2	306	13	1	96	600
19	M	22	1.007	4B	1.012	101	2	91	750
20	F	26	562	4B	570	25	1	95	900
21	M	22	682	4B	670	—	4B	—	600
22	F	28	910	4B	900	1.003	4B	—	900
23	M	34	884	4B	902	900	4B	—	900
24	M	40	420	3	430	380	3	—	900
25	M	41	410	4A	400	420	4B	—	900
26	F	26	131	2	120	150	3	—	600
27	M	35	212	4A	200	—	4A	—	900
28	M	33	124	4A	100	118	4A	—	900
29	F	27	385	4B	390	360	4B	—	900
30	M	43	1.010	3	980	986	3	—	900

TABLA II

## RESULTADOS DEL TRATAMIENTO ORAL CON MEXILETINA

Grado de Arritmia	Mejoría n.º	No efectivo n.º
2	3	1
3	5	2
4A	4	3
4B	7	5
Total	19	11

TABLA III

## EFECTOS SECUNDARIOS DE LA MEXILETINA

	Pacientes	
	n.º	%
Mareos	6	20
Temblor	5	16
Náuseas	4	13
Epigastria	2	7
Suspensión del tratamiento	2	7
Total	8/30	26

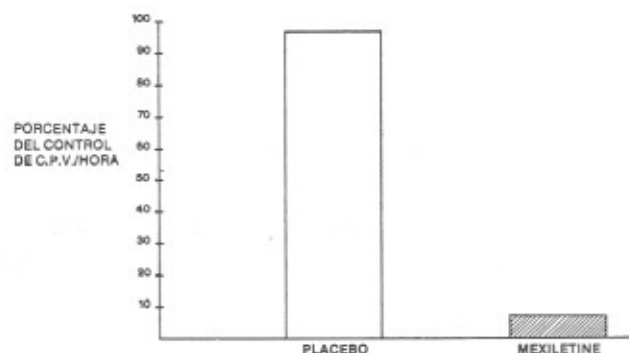


Fig. 3. — Respuesta a la mexiletina y al placebo expresada en porcentaje de reducción del promedio de CPV/hora de control. Se observa un 92 % de reducción con mexiletina y ausencia de cambios significativos con el placebo.

el estudio no se observaron cambios significativos electrocardiográficos o de presión arterial. En cuanto a los efectos secundarios (véase tabla III), 8 de los 30 pacientes presentaron efectos indeseables o generalmente transitorios incluyendo mareos en 6 pacientes, temblor en 5, náuseas



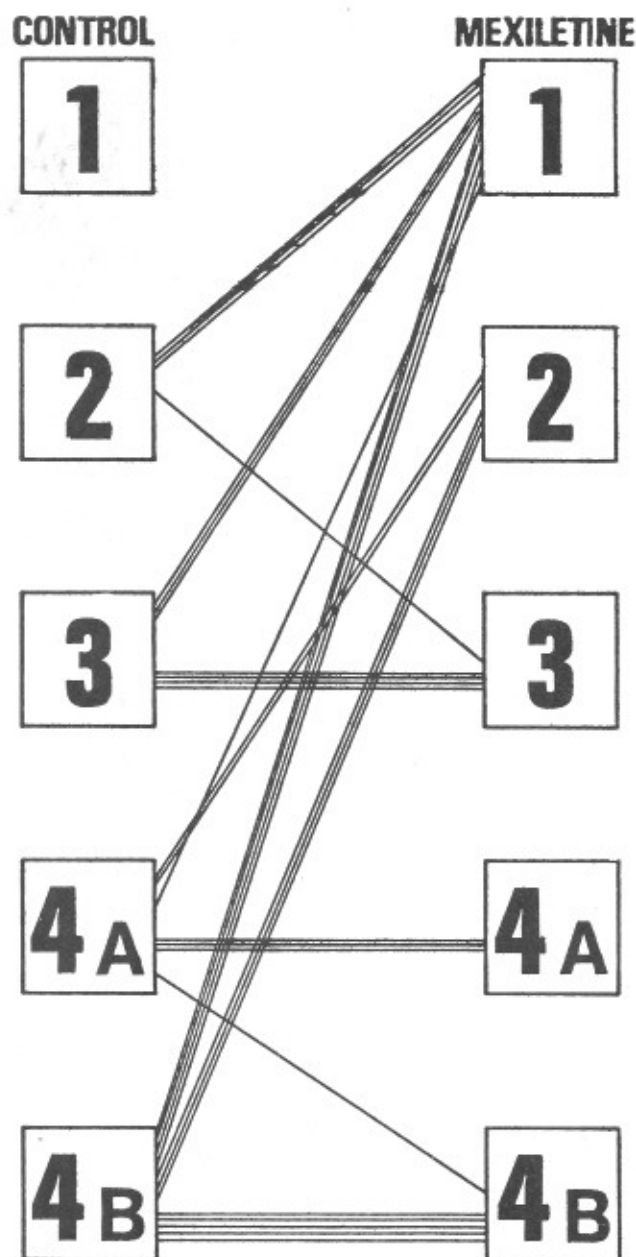


Fig. 4. — Respuesta a la mexiletina en 30 pacientes con arritmia ventricular frecuente dividida en grados de acuerdo con la clasificación de Lown y Wolff.

en 4 y epigastralgia en 2. Como se señaló previamente, en 2 pacientes se suspendió el tratamiento por presentar efectos secundarios importantes (mareos, temblor, náuseas y epigastralgia) durante el comienzo del tratamiento con mexiletina.

## DISCUSION

### FARMACOLOGIA CLINICA

La mexiletina es un fármaco que fue inicialmente desarrollado como anticonvulsionante, del que se ha demostrado ulteriormente su utilidad en el tratamiento de arritmias ventriculares en animales de laboratorio y en el hombre.<sup>9-12,19</sup> Este fármaco se absorbe prácticamente por completo después de su administración oral, excepto en pacientes con infarto agudo de miocardio y cuando se administra asociado a analgésicos y narcóticos, en cuyo caso existe una absorción algo más retardada.<sup>20</sup> Debido a su larga vida media farmacológica (10 a 26 horas) puede administrarse con intervalos de 8 horas para mantener concentraciones plasmáticas del fármaco en el rango terapéutico de 0,5 a 1,5 mcg/ml.<sup>20</sup> En condiciones normales el metabolismo hepático elimina básicamente la mexiletina y su excreción renal aumenta cuando el pH urinario es alcalino.<sup>20</sup> Por sus propiedades electrofisiológicas pertenece al grupo 1B de la clasificación de fármacos antiarrítmicos de Vaughan Williams,<sup>21</sup> produciendo una reducción de la velocidad de ascenso de la fase 01 (dv/dt) y por lo tanto de la velocidad de conducción.

### Evaluación de la eficacia antiarrítmica de la mexiletina

Los pacientes seleccionados para este estudio constituyen un grupo ideal para la evaluación de la eficacia antiarrítmica por: 1) constituir un grupo homogéneo con una misma patología cardiovascular (miocarditis chagásica crónica). 2) Su situación clínica estable. 3) Sin los efectos de la hospitalización de la que se ha sugerido que podría ocasionar una disminución de la frecuencia de la arritmia e incrementar la variabilidad espontánea.<sup>17</sup> 4) Poca variabilidad espontánea de la arritmia por frecuencia alta del promedio de CPV/hora.<sup>15-18</sup> 5) Ausencia de antecedentes de taquicardia ventricular recurrente sostenida y/o fibrilación ventricular que no hubieran permitido un periodo de control ambulatorio sin tratamiento con placebo por el mayor riesgo de muerte súbita. 6) Arritmia de grado y número reproducible como lo demuestra la ausencia de cambios significativos entre el nivel control de arritmia ventricular y el nivel durante el tratamiento con placebo.

Un problema difícil de solventar lo constituye la gran variabilidad espontánea de las arritmias. Publicaciones recientes han demostrado que la frecuencia de las arritmias ventriculares puede presentar gran variación espontánea



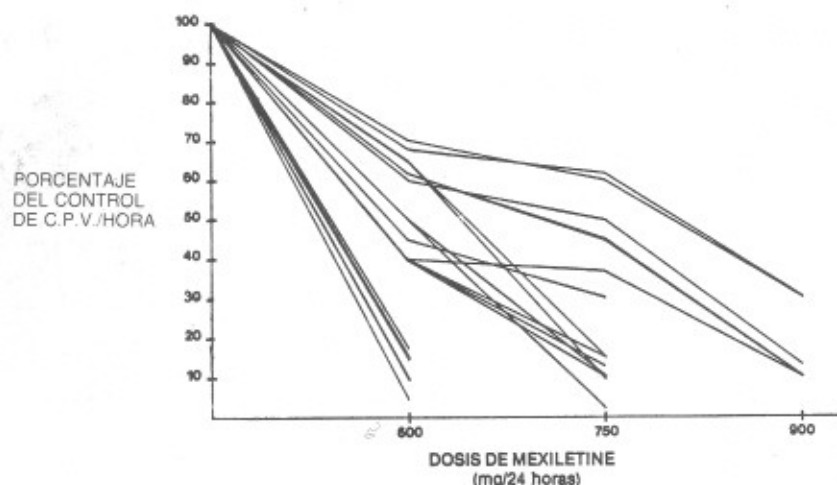


Fig. 5. — Relación dosis-respuesta en 30 pacientes tratados con mexiletina. Puede observarse que la respuesta es dosis dependiente.

de hora a hora y día a día, incluso llegando a simular un efecto antiarrítmico.<sup>22</sup> Este problema es aún más complejo al existir discrepancias acerca del método de evaluación estadística más adecuado para estudios de esta naturaleza. Para obviar esta dificultad adoptamos diferentes métodos de evaluación propuestos recientemente. El porcentaje de reducción del promedio de CPV/hora de control obtenido en este estudio con mexiletina (92 %) cumplió todos los requisitos establecidos para afirmar que el cambio observado se debe a la eficacia del fármaco y no al azar. Además, se ha señalado el grado de arritmia exhibido por el grupo en estudio durante los registros de control como un nivel de muy baja variabilidad espontánea.<sup>12,15-18</sup> El índice utilizado para evaluación de la respuesta al fármaco fue el promedio de CPV/hora. Este índice se ha demostrado útil por su sensibilidad y especificidad adecuadas.<sup>17,18</sup> Otra ventaja observada en este estudio fue que la mexiletina no aumentó los trastornos de conducción intraventricular y/o la bradicardia sinusal que presentaban 9 de los 30 pacientes evaluados.

Por último, resulta obvio la importancia de estudios de evaluación del tratamiento antiarrítmico en pacientes con miocarditis chagásica crónica, una dolencia que produce trastornos del ritmo y la conducción del impulso cardíaco, y que constituye un grave problema de salud pública en Centro y Suramérica.

En conclusión, la mexiletina demostró ser un agente antiarrítmico eficaz en este grupo de pacientes con miocarditis chagásica crónica con arritmia ventricular severa, que en la mayoría de los casos había sido refractaria al tratamiento antiarrítmico habitual.

## RESUMEN

Se estudió la eficacia antiarrítmica de la mexiletina, análogo de la lidocaina, en 30 pacientes con miocarditis chagásica crónica y arritmias ventriculares (AV) frecuentes y resistentes a tratamiento antiarrítmico convencional. Se utilizó un protocolo de estudio con administración de placebo y mexiletina doble ciego cruzado randomizado, empleando múltiples registros Holter de 24 horas de duración. Para establecer la eficacia antiarrítmica con un nivel de confianza del 95 % se utilizó:

1. Análisis de varianza para definir las fuentes de variaciones intra e inter sujetos.
2. Análisis de regresión lineal aplicado a la frecuencia promedio de AV durante el control del tratamiento con placebo y con mexiletina. La mexiletina fue efectiva en 19 de los 30 pacientes incluyendo a siete de 12 pacientes con taquicardia ventricular. Aparecieron efectos secundarios transitorios en 8 pacientes. Se concluye que la mexiletina es un fármaco efectivo en el tratamiento de pacientes con miocarditis chagásica crónica y AV frecuentes y resistentes a otros antiarrítmicos.

## AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la ayuda de los Dres. Joaquín Jiménez y A. Arbiza, de Caracas (Venezuela), y del Dr. Fernando Medina, de Buenos Aires (Argentina), por su colaboración en la realización del presente trabajo.



# BIBLIOGRAFIA

1. Adgey A, Nelson P, Scott M, Geddes F, Allen F, Zaidi S, Pantridge F. Management of ventricular fibrillation outside hospital. *Lancet* 1969; 1:1.169-1.171.
2. Lown B, Ruberman W. The concept of precoronary care. *Mod Concepts Cardiovasc* 1970; 39:27-102.
3. Coronary Drug Project Research Group (1973). Prognostic importance of premature beats following myocardial infarction. *JAMA* 1973; 223:1.116-1.124.
4. Rosenbaum M, Alvarez A. The electrocardiogram in chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J* 1955; 50:492-502.
5. Laranja F, Díaz E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease: A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 1956; 14:1.035-1.060.
6. Anselmi A, Pifano F, Suárez J, Gurdíel O. Myocardiopathy in Chagas disease: comparative study of pathologic findings in chronic human and experimental Chagas myocarditis. *Am Heart J* 1966; 72:469-481.
7. Moleiro F, Mendoza I. Miocardiopatía chagásica crónica. *Acta Científica Venez* 1980; 31:66.
8. Singh B, Vaughan Williams E. Investigations of the mode of action of a new antidysrhythmic drug, KO 1173. *Br J of Pharmacol* 1972; 44:1-9.
9. Campbell N, Chaturvedi N, Kelly J, Strong F, Shanks R, Pantridge F. Mexiletine (KO 1173) in the management of ventricular dysrhythmias. *Lancet* 1973; 2:404-407.
10. Talbot R, Clark R, Nimmo F, Neilson F, Julián D, Prescott L. Treatment of ventricular arrhythmias with mexiletine (KO 1173). *Lancet* 1973; 2:399-404.
11. Campbell N, Pantridge F, Adgey A. Mexiletine in the management of ventricular arrhythmias. *Eur J Cardiol* 1977; 6:245-248.
12. Podrid P, Lown B. Mexiletine for ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1981; 47:895-902.
13. Lown B, Wolff M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 94:130-142.
14. Ryan W, Engler R, Le Winter M, Karliner J. Efficacy of a new oral agent (tocainide) in the acute treatment of refractory ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1979; 43:285-291.
15. Morganroth J, Michelson E, Horowitz L, Josephson M, Pearlman, Dunkman W. Limitation of routine long term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation* 1978; 58:408-414.
16. Michelson E, Morganroth J. Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording. *Circulation* 1980; 61:690-695.
17. Sami M, Kroemer H, Harrison D, Houston N, Shimaki C, De Busk R. A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. *Circulation* 1980; 62:1.172-1.179.
18. Sami M, Harrison D, Kroemer H, Houston N, Shimaki C, De Busk R. Antiarrhythmic efficacy of encainide and quinidine: Validation of a model for drug assessment. *Am J Cardiol* 1981; 48:147-156.
19. Allen J, Kofi-Ekne J, Sanks R, Toldi S. The effect of KO 1173, a new anticonvulsant agent on experimental cardiac arrhythmias. *Br Pharmacol* 1972; 42:561-572.
20. Prescott L, Clements J, Pottage A. Absorption, distribution and elimination of mexiletine. *Postgrad Med J* 1977; 53 (suppl):50-59.
21. Vaughan Williams E. Mexiletine in isolated tissue models. *Postgrad Med J* 1977; 53(suppl):25-29.
22. Winkle R. Antiarrhythmic drug effect mimicked by spontaneous variability of ventricular ectopy. *Circulation* 1978; 57:1.116-1.121.