

# Acción del sulfato de quinidina sobre el corazón. Contribución al estudio de la farmacología experimental de la quinidina

POR

J. PUCHE ÁLVAREZ

El conocimiento de los efectos cardíacos de la quinidina ha sido en estos últimos años, motivo de investigaciones clínicas y experimentales, habiéndose elaborado sobre este tema una bibliografía muy considerable, dotándose la terapéutica cardiológica con un fármaco controlado científicamente con todo rigor.

Siendo la quinidina, base isómera aislada de las aguas madres de obtención de la quinina, su estudio ha sido paralelo con el de ésta; además, el hecho de que muchas sales de quinina contengan cantidades de quinidina, hacen más inseparable el estudio de estos alcaloides, pero es lo cierto que hasta Frey (1), la quinidina ocupa en la terapéutica un lugar muy secundario, y aun la misma quinina era poco empleada en cardiología, pues, aparte de las indicaciones de Huchard, fué Wenkebach (2), en 1914, el que empleó primero la quinina, en el tratamiento de la arritmia completa.

Por estos motivos no consideramos fuera de lugar hacer algunas referencias a trabajos sobre farmacología experimental de la quinina, no por muy pretéritos menos meritorios y que suponían un conocimiento bastante exacto respecto a sus efectos sobre el corazón y la circulación general.

Giacomini en 1840 (3), observó, experimentando en conejos a los que inyectaba intravenosamente sulfato de quinina, bradicardia y disminución de la energía cardíaca, tanto más acentuada cuanto



mayores eran las dosis, resultados que comprobó en su persona, ingiriendo 4 gramos de la misma sal; las observaciones de Giacomini fueron confirmadas en lo esencial por gran número de autores, con excepción de Magendie que negó el poder cardiopléjico de esta droga. Briquet (4), Levitzki, Liebermeister, Schroff, Junior, Melier (5), Ghirone Vincent (6), encuentran con dosis fuertes de diversas sales de quinina disminución de la frecuencia cardíaca, paro del corazón en diástole, algunas veces, y una marcada depresión circulatoria.

Jolyet (7) y Schotchepotjew (10) en el corazón de la rana, observan disminución del umbral de excitación, bajo la acción de la quinina, afirmando este último que la intoxicación quinínica va acompañada en el hombre y en el perro de aceleración cardíaca, por excitación anormal de los elementos neuromusculares del corazón.

Encuentra también aceleración con las dosis fuertes de quinina Jerusalimsky (5), pero fué entonces considerado como un efecto excepcional, ya que esta aceleración sólo era observada por la mayoría de autores con dosis débiles y moderadas, Briquet, Bochefontaine (8), Schlokow, Meinner (5), y otros.

El efecto moderador sobre la frecuencia, Binz (9) y Ghirone Vincent lo consideraban independiente de influencias nerviosas, observándolo también con la sección de los pneumogástricos, encontrando Binz una notable disminución de la excitabilidad de estos nervios, sin llegar a perder por completo esta propiedad. A resultados análogos llegan Bochefontaine y Levitzky, suprimiendo la inervación intrínseca del corazón, admitiendo con estos tan sólo una acción directa sobre el músculo cardíaco.

Moulinier (10), trabajando en corazones aislados, de mamífero, estudió el efecto de varias sales de quinina, confirmando en lo esencial, las afirmaciones de los que consideraban la quinina como una droga cardiopléjica, pues observó la acción retardadora sobre el ritmo, disminución progresiva de la altura de las contracciones, y el paro en diástole del corazón, según la concentración en quinina del líquido de perfusión.

Fredericq y Terroine (11), en corazones aislados de tortugas hicieron un estudio comparado de sales básicas de quinina, quinidina, cinchonina y cinconidina, obteniendo también los clásicos efectos bradicardiantes, pero atribuyendo a la quinina una mayor eficacia, y considerando la quinidina como de acción más débil.

Al mismo tiempo, pero en mucha menor escala, se iba elaborando la parte experimental de la farmacología de la quinidina, y a nuestro modo de ver, esto era una consecuencia del menor empleo de este alcaloide, al que únicamente se le reconocía sobre su isómero la



ventaja de la baratura, y en último término, todo lo hecho con la quinina se refería cómodamente a los demás alcaloides de la quina.

Briquet atribuye a la quinidina, una acción análoga pero más débil, que la de la quinina; Laborde (28) le atribuye propiedades convulsivantes muy intensas, Simón (12) va más allá diciendo que no ha de considerarse la quinidina como un simple sucedáneo de la quinina, señalando también su poder convulsivante. Wunderlich, en 1880 (28), atribuye a la quinidina una acción antimalárica tan apreciable como la de la quinina, modo de ver que fué confirmado por Strümpell, Pokay y recientemente por Giemsa y Werner.

Veley y Waller (13), notan bajo la acción de la quinidina disminución de la frecuencia y de la excitabilidad del corazón; Fredericq y Terroine, con corazones de tortuga, llegan a resultados semejantes.

No es de extrañar que al descubrir Frey la acción cardiopléjica de la quinidina, fuese para los experimentadores campo interesante el estudio de un alcaloide cuyas virtudes habían sido desconocidas tanto tiempo.

Después de Wenckebach y Frey, el estudio de las propiedades cardíacas de la quinina y quinidina, vuelve a ser simultáneo y los mismos que investigan sobre quinidina, revisan y repiten lo hecho sobre farmacología experimental de los otros alcaloides de la quina.

Prescindiremos, pues, desde aquí, lo que se ha continuado haciendo con sales de quinina, cuya importancia bajo el punto de vista cardiológico pasa a lugar secundario, por ser los efectos de la quinidina más rotundos y eficaces, por atraer el máximo interés, y por que la aportación reciente en aquel sentido aparte del estudio comparado, ofrece poca importancia.

Nos vamos a circunscribir, pues, al estudio de los efectos cardíacos de la quinidina, y para dar cierto método a la exposición, pasaremos revista muy someramente, a los principales trabajos hechos sobre la materia, agrupándolos sistemáticamente e intercalando nuestra modesta aportación con el registro gráfico más preciso. Al mencionar los trabajos de los otros autores, no reproduciremos sus protocolos, ni gráficos, sino que sólo indicaremos lo más saliente de sus observaciones, para poder así dar al lector una idea de conjunto. Estudiaremos la acción de la quinidina:

Sobre el miocardio	} frecuencia. excitabilidad. conductabilidad. contractilidad. ritmo.
Sobre su inervación intrínseca	} neumogástricos y aceleradores



*Técnica.*—Hemos trabajado, valiéndonos de perros anestesiados por la cloralosa, cuyo peso variaba entre 10 y 20 kgs. y de soluciones ligeramente acidificadas de sulfato de quinidina al 1/10, que inyectábamos en la vena safena.

Las dosis empleadas las podríamos agrupar en dosis débiles de 0,005 a 0,01 grs. por Kg.; dosis moderadas hasta 0,03 grs. por Kg., y dosis fuertes, superiores a 0,03 grs. por Kg.

*Frecuencia.*—Jackson, Friedlander y Lawrence (14) señalan un aumento de frecuencia bajo la acción de una dosis débil. En el corazón in situ, la inyección de dosis débiles y moderadas por vía intravenosa produce una aceleración variable, figs. 1-I, 2-I, 3, que oscila entre 15 y 50 pulsaciones de aumento por minuto, las dosis fuertes producen siempre bradicardia más o menos acentuada, fig. 2-II. Esta aceleración cardíaca sobre el corazón in situ es de idéntica naturaleza a la observada por muchos de los autores antes citados con la quinina. Recientemente Clerc y Pezzi (15) sostenían, valiéndose de técnicas farmacológicas, que esta aceleración era debida a la acción paralizante que ejercería la droga sobre el centro bulbar del neumogástrico, mientras que Winterberg (16) opina que se trata de una acción directa sobre los aceleradores cardíacos e indirecta sobre el centro bulbo-vagal.

Esta aceleración cardíaca cuando se presenta, es de corta duración, yendo acompañada de un descenso visible de la presión arterial. El hecho de no haber podido observarla trabajando con corazón aislado, Fredericq y Terroine, Hoffmann (18), Boden y Neukirch (19), Schott (20), Lewis (21), ni en corazones desnervados por nosotros (22), indica de modo que no deja lugar a dudas que se halla condicionada por la inervación extrínseca del corazón, tratándose posiblemente de una pérdida del tono neumogástrico moderador.

El efecto bradicárdico observado con las dosis fuertes, o débiles y moderadas repetidas, se ha de buscar en el corazón mismo y muy probablemente es debido a la acción directa de la quinidina sobre el músculo cardíaco, Lewis encuentra este efecto retardador sobre el ritmo sino-auricular, en perros atropinizados y normales, lo mismo que Schott y Hecht y Rothberger (23), en diferentes condiciones experimentales.

*Excitabilidad.*—Hoffmann perfundiendo corazones de perros y gatos con soluciones de quinidina al 0,02 por 1.000, nota aumento de la resistencia de la aurícula a la excitación farádica, volviendo a la



normalidad media hora después de haber lavado el corazón con líquido de Ringer-Locke: Boden y Neukirch, en corazones humanos, y de otros mamíferos aislados y perfundidos con soluciones de quinidina al 0,01 y 0,02 por 1000, señalan también un notable descenso del umbral de excitabilidad de las aurículas. Arrillaga, Guglielmetti y Waldorp notan bajo la acción de soluciones al 1 por 100, disminución de la cronaxia y de la excitabilidad de todo el corazón.

Lewis (24) y sus colaboradores encuentran con dosis de 1 centigramo de sulfato de quinidina por kilo, administrada por vía endovenosa, aumento del período refractario absoluto, tanto en las aurículas como en los ventrículos, aumento que varía entre 50 y 100 por 100, atribuyendo un papel muy importante a este incremento del período refractario absoluto, en la acción beneficiosa de la quinidina sobre la fibrilación auricular que se observa en clínica y sobre la producida experimentalmente, siendo esta propiedad tal vez la más notable de la quinidina. Grant e Iliescu (30).

Nosotros habíamos intentado fibrilar las aurículas de perros quinidinizados mediante estimulación farádica, obteniendo una fibrilación muy fugaz y de poca intensidad en dos de los seis casos observados, no pudiéndolas hacer fibrilar en los otros cuatro.

*Conductibilidad.* — Boden y Neukirch, con la misma técnica antes descrita, encuentran en el electrocardiograma un alargamiento del espacio P-R, y en ocasiones bloqueo parcial que se traducía por contracciones ventriculares difásicas, Schott también hace constar esta disminución de la velocidad de conducción A-V, Lewis, Drury, Iliescu y Wedd observan aumento del espacio P-R que en ocasiones se convierte en una verdadera disociación A-V; con las dosis repetidas notan un aumento en la duración del complejo QRS, que llega en ocasiones a un 20 ó 30 por 100 en más, si las dosis son pequeñas; pero si la cantidad de quinidina inyectada es importante en dosis sucesivas llega a valores de QRS muy superiores 50 a 70 por 100. Estos autores concluyen que la quinidina ejerce sobre la conducción una acción uniforme sobre todo el miocardio, tesis que con variaciones de técnica han sostenido en un trabajo posterior varios de sus colaboradores; Drury, Horsfall y Munly (25).

Esta depresión de la conductibilidad se encuentra muy claramente registrada en nuestros trazados, v. figs. 4-II, 5-III y 6, donde puede apreciarse el aumento de amplitud y duración del complejo QRS, que alcanza un valor superior a 0'15 de segundo y que contrasta con el de



los trazados anteriores obtenidos en la misma derivación (\*); comparando los trazados en la fig. 4 puede apreciarse un aumento considerable en el espacio P-R. Desearía hacer constar aquí, que por no llevar ilustración gráfica en lo referente al complejo QRS, los trabajos citados, nuestros trazados, tienen una cierta originalidad.

Es pues evidente el efecto depresor sobre la conducción intracardíaca por la quinidina.

*Contractilidad.* — Arrillaga, Guglielmetti y Waldorp hallan bajo la influencia de la quinidina sobre el corazón in situ, primeramente un refuerzo ostensible de las contracciones a dosis ligeras; si las dosis empleada es muy grande, o se acumulan los efectos de dosis repetidas; entonces la energía de las contracciones va disminuyendo progresivamente; Cohn y Levy (27) observan disminución en la intensidad de las contracciones auriculares.

El descenso de la presión arterial, que se observa con la quinidina, no es atribuible, a nuestro modo de ver, única y enteramente a un efecto vaso-motor, sino que es posible que en esta depresión influya también una disminución de la energía cardíaca; en nuestros trazados se pueden observar estos descensos de presión aun con dosis ligeras; por otra parte si es válido el argumento de que las variaciones eléctricas que se registran en el electrocardiograma son fiel representación en cuanto a intensidad se refiere de los fenómenos mecánicos, hemos de admitir forzosamente que en efecto, las dosis ligeras de quinidina refuerzan las contracciones cardíacas, ya que aumentan la amplitud de los complejos electrocardiográficos.

Nosotros hemos hallado siempre bajo la acción de la quinidina, lo mismo en el corazón con nervios, fig. 4, que en el corazón desnervado, un aumento de las ondas P y T, incremento notable de la S, a las dosis débiles y moderadas, y en las fases de intoxicación por dosis fuertes o repetidas, una disminución marcada en todas las ondas del electrocardiograma, pero esta disminución no nos ha parecido de un modo absoluto el reflejo de la capacidad de trabajo del miocardio, ni de los fenómenos mecánicos que observamos de visu.

Lewis señala bajo la acción de la quinidina un aumento de T, en amplitud y duración, así como la transformación de esta onda de negativa en positiva (en perros).

*Ritmo.* — Las observaciones clínicas consignan positivas mejoras

(\*) La derivación la hemos hecho, colocando un electrodo en el cuello previamente afeitado, y el otro en el muslo izquierdo, estando el animal en decúbito supino.



en el ritmo de los afectos de fibrilación auricular, disminuyendo el número de contracciones ventriculares; este efecto ha sido también reproducido por Lewis.

Las modificaciones sobre el ritmo que afectan a la conductibilidad y a la excitabilidad, bloqueo cardíaco quinidínico, total y parcial, supresión de la arritmia sinusal (fig. 4), quedan señalados en otro lugar.

*Inervación extrínseca del corazón.* — Lewis estudia las modificaciones que el sulfato de quinidina ejerce sobre la excitación del cabo periférico del vago, que consisten principalmente en disminución de los efectos que observa antes de quinidinizar, bloqueos, paros del corazón, extrasístoles, etc., concluyendo en la acción paralizante de la quinidina sobre el nervio neumogástrico, Clerc y Deschamps (17) observan también como la quinidina disminuye la excitabilidad del vago y respeta la excitabilidad de los aceleradores. Dale (29) en el gato ha observado una curiosa inversión de los efectos de la excitación del neumogástrico por la acción de la quinidina.

En la fig. 3 puede apreciarse como modifica la quinidina los efectos de la compresión de los globos oculares, disminuyendo la intensidad del ROC, atribuible a la acción parética sobre el vago antes señalada.

En cuanto a los aceleradores no parecen ser afectados por las dosis ligeras, pero lo están indudablemente en las dosis tóxicas.

*Presión arterial.* — La quinidina hace descender siempre la presión arterial. En las dosis fuertes este descenso es persistente; en los casos de corazón desnervado la depresión es más acentuada (fig. I-II).

#### *Conclusiones.*

a) La quinidina actúa sobre la frecuencia cardíaca, aumentándola las dosis débiles y disminuyéndola las dosis fuertes y repetidas en el corazón in situ; sobre el corazón desnervado y sobre el corazón aislado, la acción es siempre bradicardizante.

b) Disminuye la excitabilidad, y aumenta el período refractario, en todo el corazón, pero de un modo especial en las aurículas, de donde sus buenos resultados sobre la fibrilación auricular.

c) A dosis fuertes o repetidas deprime considerablemente el tono de conducción en todo el miocardio, aumento de P-R; mayor duración de QRS.

d) La contractilidad parece aumentada con las dosis débiles y disminuída con las dosis fuertes o repetidas.



e) Puede dar lugar, actuando sobre la conductibilidad, a bloques cardíacos aurículo-ventricular, bloqueo parcial, etc; hace desaparecer la arritmia sinusal.

f) Disminuye la excitabilidad del vago, y las dosis tóxicas dificultan la acción de los aceleradores.

g) La presión arterial baja con todas las dosis de quinidina, descenso que se acentúa notablemente con las dosis repetidas.

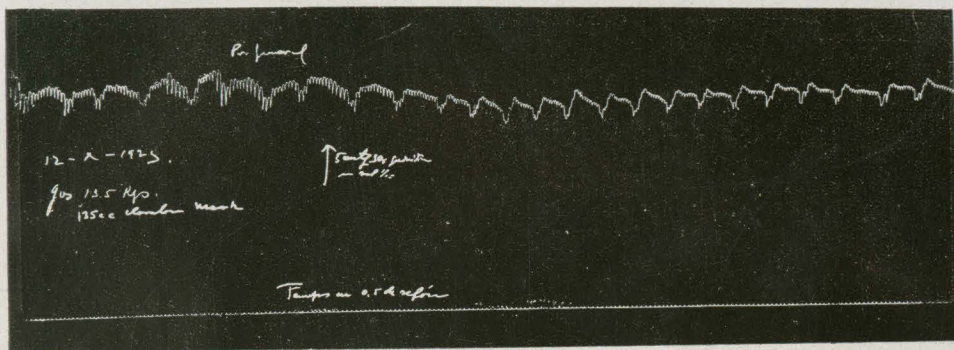
h) La clásica acción cardiopléjica de la quinina, comprobada de nuevo por recientes investigaciones, es sensiblemente igual, pero cuantitativamente menor que la de la quinidina.

#### BIBLIOGRAFIA

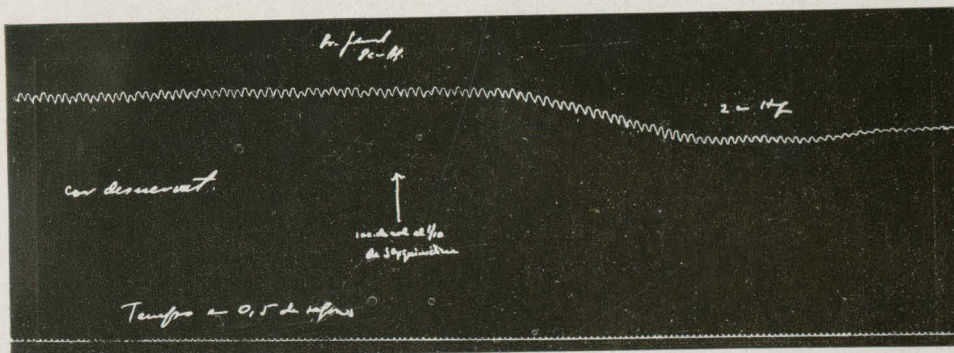
- (1) FREY: *Berliner Klinische Wochens.* 1918, núm. 18 y 19, p. 417 y 450.
- (2) WENCKEBACH: *Die unregelmässige Herzaetigkeit.*, Berlin, 1914, núm. 11.
- (3) GIACOMINI: *Traité phylosophique et expérimental de matière Médicale.* Trad. francesa de la primera ed. italiana. Paris, 1839.
- (4) BRIQUET: *Traité thérapeutique du quinquina.* Paris, 1875.
- (5) NOTHNAGEL ET ROSBACH: *Nouveaux elements de matière Médicale et de Thérapeutique.* Trad. francesa de la sexta ed. alemana. Paris, 1889.
- (6) GHIRONE VINCENT: *C. R. Académie des Sciencies de Paris*, 1875. LXXII.
- (7) JOLYETS C. R. *Académie des Sciences de Paris*, 1867. LXIV-719.
- (8) BOCHFONTAINE: *C. R. Soc. Biologie ded Paris*, 1882. IV-760.
- (9) BINZ: *Arch. f. experimentelle Pathologie und pharmacologie*, 1877. VII-275.
- (10) MOULINIER: *Journal de Physiologie et de Pathologie Générale*, 1908. X-623.
- (11) FREDERICH ET TERROINE: *Journal de Physiologie et de Pathologie Générale*, 1913. XV-961.
- (12) SIMON: *Les succedanees en Thérapeutique.* Paris, 1885.
- (13) VELEY AND WALLER: *Journal of Physiology.* 1909. XXXIX-224.
- (14) JACKSON FRIEDLANDER AND LAWRENCE: *The Journal of Laboratory and clinical Medicine.* 1922. VII-465.
- (15) CLERC ET PEZZI: *C. R. Société de Biologie de Paris*, 1919. LXXX-1129.
- (16) WINTERBERG: *Soc. de Med. de Vienne*, 1. 30-IV-1920.
- (17) CLERC ET DESCHAMPS: *C. R. Société de Biologie de Paris*, 1922. LXXXVII-662.
- (18) HOFFMANN: *Zeits. f. Biologie*, 1920. LIII-47.
- (19) BODEN UND NEUKIRCH: *Deutsch. Arch. f. Mediz*; 1921. CXXXVI-181.
- (20) SCHOTT: *Deutsch. Archiv. Mediz*, 1920. CXXXIV-208.



Figura I



I



II

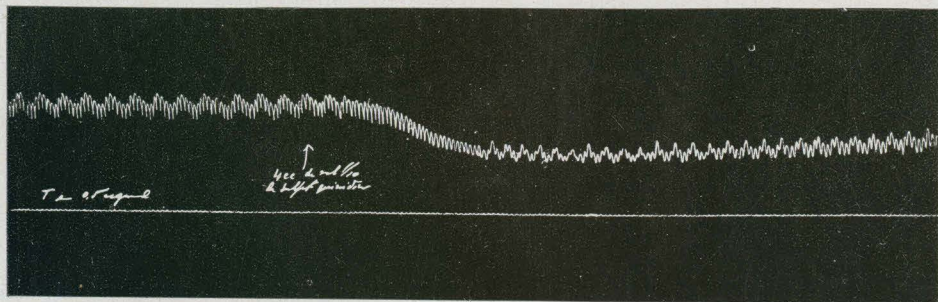
Experimento 12-X-23. Perro 13.5 kgs., anestesia cloralosa: tiempo en 0.5 de segundo. — Presión femoral.

I. Inyección de 5 centigramos de sulfato de quinidina; la frecuencia aumenta de 24 p. en 10" a 33 p. en 10", ligero descenso de la presión.

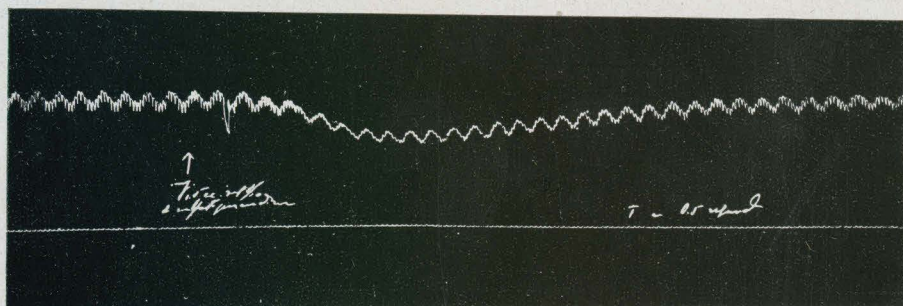
II. Corazón desnervado, 10 centigramos de sulfato de quinidina; la frecuencia disminuye de 15 p. a 13 p. en 10", la presión desciende de 8 cm. a 2 cm. de Hg



Figura 2



I



II

Experimento 15-X-1923. Perro 15 kgs., anestesia cloralosa, tiempo en 0.5 de segundo. — Presión femoral.

I. Inyección de 12 centigramos de sulfato de quinidina, descenso de presión, y aumento de frecuencia de 42 p. a 45 p. en 10".

II. Inyección de 40 centigramos de sulfato de quinidina, descenso muy marcado de la presión, disminución de frecuencia de 36 p. a 33 p. en 10".



Figura 3

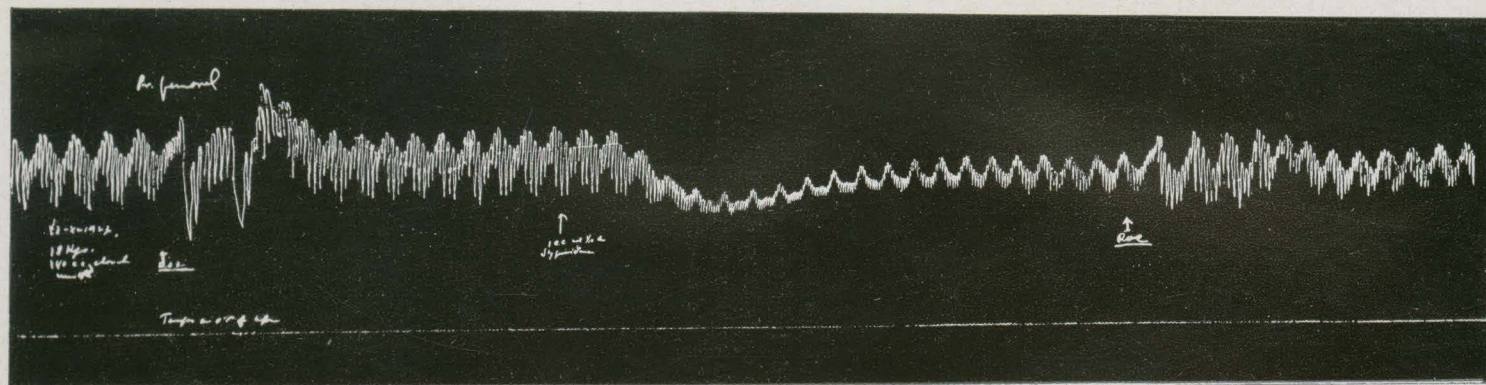
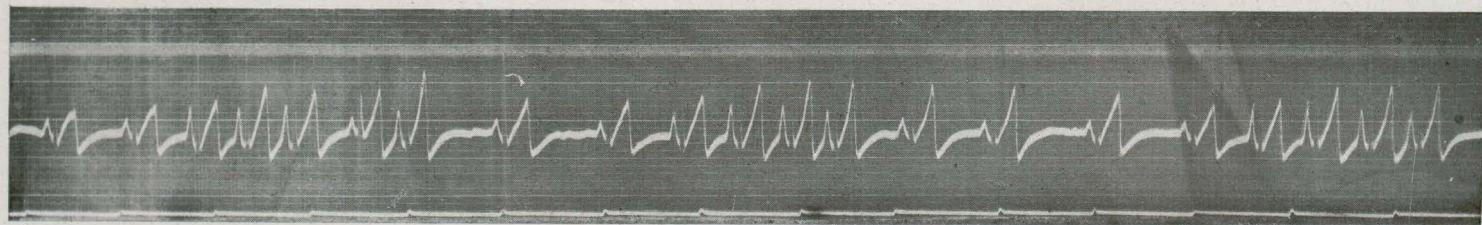
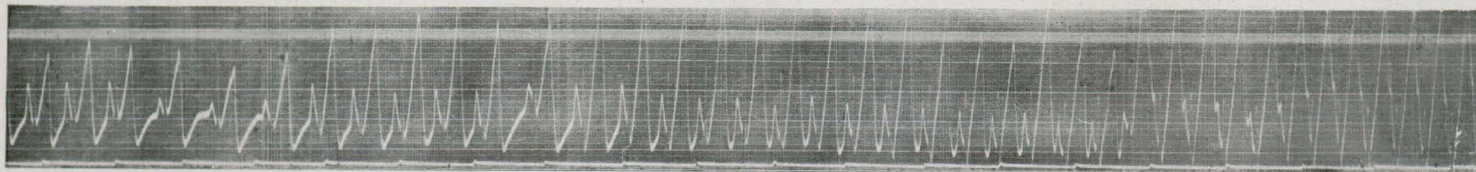


Figura 4



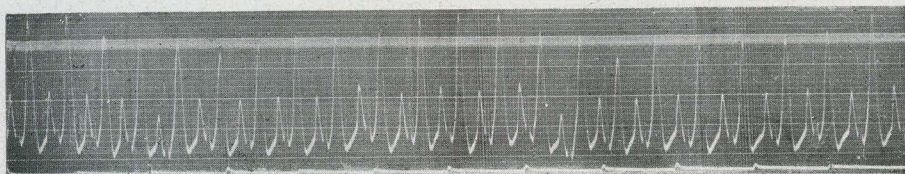
I



II



Figura 4



III

Figura 3

Experimento 13-X-23. Perro de 18 kgs., anestesia cloralosa, tiempo en 0,5 de segundo. Presión femoral. La primera compresión de los globos oculares, registra efectos cardíacos muy intensos; la inyección de 10 centigramos de sulfato de quinidina, aumenta la frecuencia considerablemente, de 17 p. a 30 p. en 10", medio minuto después se procede a otra compresión de los globos oculares, siendo sus efectos sobre el corazón menos ostensibles.

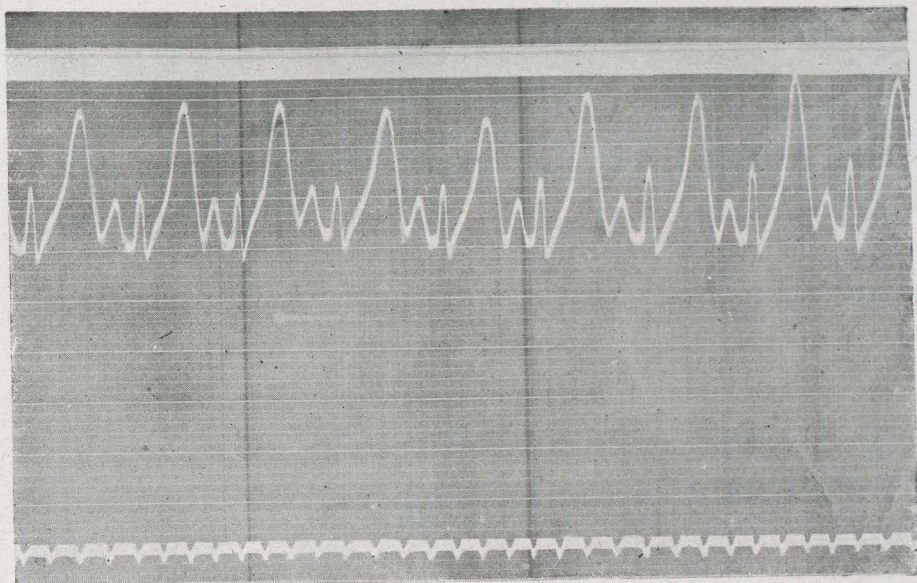
Figura 4

Registro electrocardíaco con el aparato Cambridge del Instituto de Fisiología Experimento 7-I-1924. Perro 16 kgs., tiempo en segundos, anestesia cloralosa.

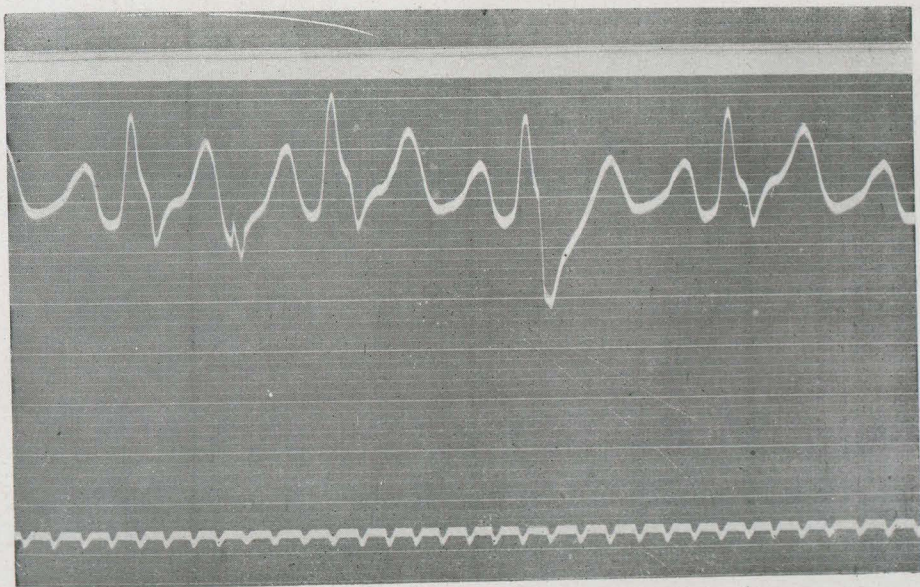
- I. Arritmia sinusal. Frecuencia 14 p. en 10".
- II. Inyección de 10 centigramos de sulfato de quinidina, desaparición de la arritmia sinusal, aumento de las ondas P, T y S. Alargamiento del espacio P. R. Frecuencia 24-29 p. en 10".
- III. 12 minutos después de la inyección, vuelta a la normalidad; frecuencia 16 p. en 10", sin retorno de la arritmia sinusal del comienzo.



Figura 5



I



II

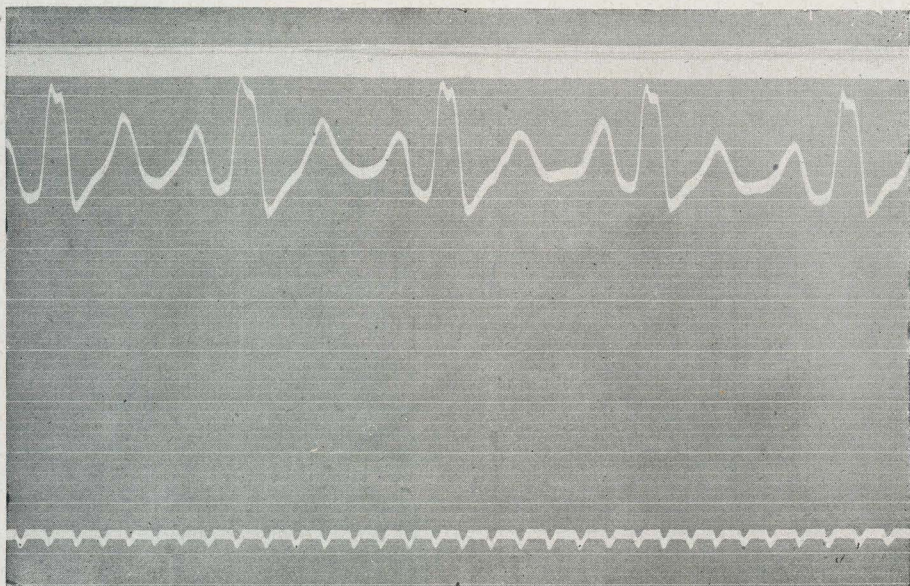
Experimento 17-I-24. Perro 15,5 kgs., anestesia cloralosa. Tiempo en 0.1 de segundo, registro electrocardiográfico Cambridge.

I. Ritmo normal; frecuencia 13 p. en 5".

II. Inmediatamente después de la inyección de 40 centigramos de quinidina, disminución de la frecuencia a 7 p. en 5", modificación del complejo; aumento de P. y de R., disminución de T.; aumento de duración del complejo Q. R. S. a 0,12 de segundo.



Figura 6



Experimento 17-I-24. Tiempo en 0.10 de segundo.

Trazado obtenido 5 m. después del II de la fig. 5. La dificultad en la conducción se acentúa, duración de Q. R. S., 0.15 de segundo, R. bífida, bradicardia persistente; 8 p. en 5".



- (21) LEWIS DRURY AND ILIESCU: *British Med. Journal*, 1921, oc. I. 54.  
(22) PUCHE: *C. R. Soc. Biologie de Paris*, 1923. LXXXIX-1236.  
(23) HECHT UND ROTHBERGER: *Zeits. f. d. ges. experim. Mediz*; 1918.  
VII-135.  
(24) LEWIS, DRURY, ILIESCU AND WEDD: *Heart*, 1921. IX-55.  
(25) DRURY, HORSFALL AND MUNLY: *Heart*, 1922. IX-365.  
(26) ARRILAGA, GUGLIELMETTI y WALDORP: *La Prensa Médica Argentina*, 1922. 270, núm. 23.  
(27) COHN y LEVY: *Journal of Am. Med. Assoc.* (Ed. Esp.), 1921.  
VI-135.  
(28) CANTANI: *Manuale di farmacologia clinica*, 1885 (segunda edición),  
Roma.  
(29) DALE: *Heart*, 1921. IX-87.  
(30) GRANT AND ILIESCU: *Heart*, 1922. IX-289.

Publicado en REVISTA MÉDICA DE  
BARCELONA, tomo I, 1924, pág. 209.