

ACCIÓ DEL SULFAT DE QUINIDINA SOBRE  
EL COR. CONTRIBUTIÓ A L'ESTUDI DE LA  
FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL  
DE LA QUINIDINA.

per

J. PUCHE ALVAREZ

El coneixement dels efectes cardíacs de la quinidina ha estat, en aquests últims anys, motiu d'investigacions clíniques i experimentals, havent-se creat sobre aquest tema una bibliografia molt considerable, dotant-se la terapèutica cardiològica amb un fàrmac controlat científicament amb tot rigor.

Essent la quinidina base isòmera isolada de les aigües mares d'obtenció de la quinina, el seu estudi ha estat paral·lel al d'aquesta. Demés, el fet que moltes sals de quinina continguin quantitats de quinidina, fa més inseparable l'estudi d'aquests alcaloides. Però és cert que fins a Frey (1) la quinidina ocupa, en la terapèutica, un lloc molt secundari; i fins la mateixa quinina era poc emprada en cardiologia, perquè, a part de les indicacions de Huchard, fou Wenkebach (2), en 1914, qui emprà primer la quinina en el tractament de l'arítmia completa.

Per aquests motius no considerem fora de lloc fer

algunes referències a treballs sobre farmacologia experimental de la quinina, no per molt pretèrits menys meritoris i que suposen un coneixement bastant exacte respecte als seus efectes sobre el cor i la circulació general.

Giacomini, en 1840 (3), observà, experimentant en conills als quals injectava intravenosament sulfat de quinina, bradicàrdia i disminució de l'energia cardíaca, tant més accentuada com majors eren les dosis; resultats que comprovà amb la seva persona ingerint 4 gr. de la mateixa sal. Les observacions de Giacomini foren confirmades en l'essencial per gran nombre d'autors, llevat des de Magendie, qui negà el poder cardioplègic d'aquesta droga. Briquet (4), Levitzki, Liebermeister, Schroff, Junior, Melier (5), Ghirone Vincent (6), troben, amb dosis fortes de diverses sals de quinina, disminució de la freqüència cardíaca, aturada del cor en diàstole algunes vegades, i una marcada depressió circulatòria.

Jolyet (7) i Schotchepotjew (10), en el cor de la granota observen disminució del llinar d'excitació sota l'acció de la quinina, assegurant l'últim d'ells que la intoxicació quinínica va acompanyada, en l'home i en el gos, d'acceleració cardíaca per excitació anormal dels elements neuromusculars del cor.

Troba també acceleració amb les dosis fortes de quinina Jerusalimsky (5); però fou aleshores considerat com un efecte excepcional, ja que aquesta acceleració sols era observada, per la majoria d'autors, amb dosis dèbils i moderades : Briquet, Bochefontaine (8), Scholokon, Meinner (5) i d'altres.

L'efecte moderador sobre la freqüència, Binz (9) i Ghirone Vincent el consideraven independent d'influències nervioses, observant-ho també amb la secció dels

neumogàstrics; trobant Binz una notable disminució de l'excitabilitat d'aquests nervis, sense arribar a perdre per complet aquesta propietat. A resultats semblants arriben Bochefontaine i Levitzky, suprimint la inervació intrínseca del cor, admetent amb aquests tan sols una acció directa sobre el múscul cardíac.

Moulinier (10), treballant amb cors aïllats, de mamífer, estudià l'efecte de diverses sals de quinina, confirmant en l'essencial, les afirmacions dels que consideraven la quinina com una droga cardioplègica, car observà l'acció retardadora sobre el ritme, disminució progressiva de l'altura de les contraccions, i l'aturada en diàstole del cor, segons la concentració en quinina del líquid de perfusió.

Fredericq i Terroine (11), amb cors aïllats de tortugues, feren un estudi comparatiu de sals bàsiques de quinina, quinidina, cinconina i cinconidina, obtenint també els clàssics efectes bradicardians, però atribuint a la quinina una major eficàcia, i considerant la quinidina com d'acció més dèbil.

Al mateix temps, però en més petita escala, s'anava elaborant la part experimental de la farmacologia de la quinidina, i, des del punt de vista nostre, això era una conseqüència del menys freqüent ús d'aquest alcaloide, al qual únicament es reconeixia, sobre el seu isòmer, l'avantatge de la barator; i, en últim terme, tot el que s'havia fet amb la quinina es referia còmodament als altres alcaloides de la quina.

Briquet atribueix a la quinidina una acció anàloga, però més dèbil, a la de la quinina. Laborde (28) li reconeix propietats convulsionants molt intenses. Simon (12), anant més enllà, diu que deu considerar-se la quinidina com un senzill succedani de la quinina, i assenyala també el seu poder convulsionant. Wunderlich, en

1880 (28), atribueix a la quinidina una acció antima-làrica tan apreciable com la de la quinina; cosa que fou confirmada per Strümpell i Pokay i, recentment, per Giemsa i Werner.

Veley i Waller (13) noten, sota l'acció de la quini-dina, disminució de la freqüència i de l'excitabilitat del cor. Fredericq i Terroine, amb cors de tortuga, arri-ben a resultats semblants.

No és d'estranyar que, en descobrir Frey l'acció cardioplègica de la quinidina, faci per als experimen-tadors camp interessant l'estudi d'un alcaloide que té virtuts que havien estat desconegudes durant tant temps.

Després de Wenckebach i Frey, l'estudi de les pro-pietats cardíques de la quinina i la quinidina torna a ésser simultani, i els mateixos que investiguen sobre qui-nidina revissen i repeteixen el fet sobre farmacologia ex-perimental dels altres alcaloides de la quina.

Prescindirem, doncs, des d'aquí, del que s'ha conti-nuat fent amb sals de quinina, la importància de les quals, sota el punt de vista cardiològic, passa a lloc se-cundari, per ésser els efectes de la quinidina més efica-ços, per atraure el màxim interès, i perquè l'aportació recent, en aquell sentit, a part de l'estudi comparat, ofe-reix poca importància.

Ens circumscriurem, doncs, a l'estudi dels efectes cardíacs de la quinidina, i, per donar cert mètode a l'ex-posició, passarem revista, molt lleugerament, als prin-cipals treballs fets sobre la matèria, agrupant-los siste-màticament i intercalant la nostra modesta aportació amb el registre gràfic més precís. En mencionar els tre-balls dels altres autors, no reproduïrem llurs protocols ni llurs gràfics, sinó que solament indicarem el que sigui més notable de llurs observacions, per poder així donar

al lector una idea de conjunt. Estudiarem l'acció de la quinidina:

Sobre el miocardi..... { freqüència  
excitabilitat  
conductibilitat  
contractilitat  
ritme

Sobre la seva inervació ex- { neumogàstrics i  
trínseca..... } acceleradors.

*Tècnica.* — Hem treballat valent-nos de gossos anestsats per la cloralosa, que variaven de pes entre 10 i 20 kg., i de solucions lleugerament acidificades de sulfat de quinidina al 1/10, que injectàvem en la vena safena.

Les dosis usades les podríem agrupar en dosis dèbils de 0'005 a 0'01 gr. per quilogram, dosis moderades fins a 0'03 gr. per quilogram, i dosis fortes, superiors a 0'03 gr. per quilogram.

*Freqüència.* — Jackson, Friedlander i Lawrence (14) assenyalen un augment de freqüència sota l'acció d'una dosi dèbil. En el cor *in situ*, la injecció de dosis dèbils i moderades per via intravenosa produeix una acceleració variable, fig. 1-1, 2-1, 3, que oscil·la entre 15 i 50 pulsacions d'augment per minut; les dosis fortes produeixen sempre bradicàrdia més o menys accentuada, fig. 2-11. Aquesta acceleració cardíaca sobre el cor *in situ* és d'ídèntica naturalesa a l'observada per molts dels autors abans citats amb la quinina. Recentment Clerc i Pezzi (15) sostenien, valent-se de tècniques farmacològiques, que aquesta acceleració era deguda a l'acció paralitzant que exerciria la droga sobre el centre bulbar del pneumogàstric; mentre que Winterberg (16) opina que es tracta d'una acció directa sobre els acceleradors cardíacs i indirecta sobre el centre bulbar vagal.

Aquesta acceleració cardíaca, quan es presenta, és de curta duració, i va acompanyada d'un descens visible de la pressió arterial. El fet de no haver pogut observar-la, treballant en cor aïllat, Fredericq i Terroine, Hoffman (18), Boden i Neukirch (19), Schott (20), Lewis (21), ni en cors denervats per nosaltres (22), indica, de manera que no deixa lloc a dubtes, que es troba condicionada per la inervació extrínseca del cor, tractant-se possiblement d'una pèrdua del to neumogàstric moderador.

L'efecte bradicàrdic observat amb les dosis fortes, o dèbils i moderades repetides, s'ha de buscar en el cor mateix, i molt probablement és degut a l'acció directa de la quinidina sobre el múscul cardíac. Lewis troba aquest efecte retardador sobre el ritme sinoauricular en gossos atropinitzats i normals, el mateix que Schott i Hecht i Rothberger (23) en diferents condicions experimentals.

*Excitabilitat.* — Hoffmann, perfonent cors de gossos i gats amb solucions de quinidina al 0'02 per 1000, nota augment de la resistència de l'aurícula a l'excitació faràdica, amb tornada a la normalitat mitja hora després d'haver rentat el cor amb líquid de Ringer-Locke. Boden i Neukirch, en cors humans, i d'altres mamífers, aïllats i perfosos amb solucions de quinidina al 0'01 i 0'02 per 1000, assenyalen també un notable descens del lllindar, d'excitabilitat de les aurícules. Arrillaga, Guglielmetti i Waldorp noten, sota l'acció de solucions a l'1 per 100, disminució de la cronàxia i de l'excitabilitat de tot el cor.

Lewis (24) i els seus col·laboradors troben, amb dosis d'1 cgr. de sulfat de quinidina per quilogram administrada per via endovenosa, augment del període refractari absolut, tant en les aurícules com en els ventricles, aug-

ment que varia entre 50 i 100 per 100, atribuint un paper molt important a aquest increment del període refractari absolut, a l'acció beneficosa de la quinidina sobre la fibrilació auricular que s'observa en la clínica i sobre la produïda experimentalment, essent aquesta propietat tal volta la més notable de la quinidina : Grant i Iliescu (30).

Nosaltres havíem intentat fibrillar les aurícules de gossos quinidinitzats mitjançant l'estimulació faràdica, obtenint una fibrilació molt passatgera i de poca intensitat en dos dels sis casos observats, i no podent-les fer fibrillar en els altres quatre.

*Conductibilitat.* — Boden i Neukirch, amb la mateixa tècnica abans descrita, troben en el electrocardiograma un allargament de l'espai P-R, i en ocasions bloqueig parcial, que es traduïa per contraccions ventriculars difàsiques. Schott també fa constar aquesta disminució de la velocitat de conducció A-V. Lewis, Drury, Iliescu i Wedd observen augment de l'espai P-R, que en ocasions es converteix en una veritable dissociació A-V. Amb les dosis repetides noten un augment en la duració del complex QRS, que arriba, en ocasions, a un 20 o 30 per 100 en més, si les dosis són petites; però, si la quantitat de quinidina injectada és important, arriben a valors de QRS molt superiors, 50 a 70 per 100. Aquests autors creuen que la quinidina exerceix sobre la conducció una acció uniforme sobre tot el miocardi; tesis que, amb variacions de tècnica, han sostingut en un treball posterior diversos dels seus col·laboradors: Drury, Horsfall i Munly (25).

Aquesta depressió de la conductibilitat es troba molt clarament registrada en els nostres traçats (v. figs. 4-II, 5-III i 6), on pot apreciar-se l'augment d'amplitud i duració del complex QRS, que arriba a un valor superior

a 0'15 de segon i que contrasta amb el dels traçats anteriors obtinguts en la mateixa derivació. \* Comparant els traçats a la figura 4 pot apreciar-se un augment considerable a l'espai P-R. Desitjaria fer constar aquí, que per no portar il·lustració gràfica, en el que es refereix al complex QRS, els treballs citats, els nostres traçats tenen una certa originalitat.

És, doncs, evident l'efecte depressor sobre la conducció intracardíaca per la quinidina.

*Contractilitat.* — Arrillaga, Guglielmetti i Waldorp troben, sota la influència de la quinidina sobre el cor *in situ*, primerament un reforç ostensible de les contraccions a dosis lleugeres. Si la dosi emprada és molt gran, o s'acumulen els efectes de dosis repetides, aleshores l'energia de les contraccions va disminuint progressivament. Cohn i Levy (27) observen disminució en la intensitat de les contraccions auriculars.

El descens de la pressió arterial que s'observa amb la quinidina no és atribuïble, segons la nostra manera de veure únicament i completament a un efecte vasomotor, sinó que és possible que en aquesta depressió influeixi també una disminució de l'energia cardíaca. En els nostres traçats es poden observar aquests descensos de pressió encara en dosis lleugeres. D'altra part, si és vàlid l'argument que les variacions elèctriques que es registren a l'electrocardiograma són fidel representació, pel que es refereix a intensitat, dels fenòmens mecànics, hem d'admetre forçosament que, en efecte, les dosis lleugeres de quinidina reforcen les contraccions cardíques, ja que augmenten l'amplitud dels complexos electrocardiogràfics.

---

\* La derivació l'hem feta posant un elèctrode al coll prèviament afaitat, i l'altre a la cuixa esquerra, estant l'animal en decúbit supí.



Nosaltres hem trobat sempre, sota l'acció de la quinidina, el mateix en el cor amb nervis, fig. 4, que en el cor denervat, un augment de les ondes P i T, increment notable de la S en les dosis dèbils i moderades, i en les fases d'intoxicació per dosis fortes o repetides una disminució en totes les ondes del electrocardiograma; però aquesta disminució no ens ha semblat d'una manera absoluta el reflex de la capacitat de treball del miocardi, ni dels fenòmens mecànics que observem de *visu*.

Lewis assenyala, sota l'acció de la quinidina, un augment de T en amplitud i duració, així com la transformació d'aquesta onda de negativa a positiva (en gossos).

*Ritme.* — Les observacions clíniques assenyalen positives millores del ritme en els efectes de fibrilació auricular, disminuint el nombre de contraccions ventriculars. Aquest efecte ha estat també reproduït per Lewis.

Les modificacions sobre el ritme que afecten la conductibilitat i l'excitabilitat : bloqueig cardíac quinidínic, total o parcial, supressió de l'arítmia sinusal (fig. 4), queden assenyalats en altres llocs.

*Inervació extrínseca del cor.* — Lewis estudia les modificacions que el sulfat de quinidina exerceix sobre l'excitació de l'extrem perifèric del pneumogàstric, que consisteix principalment en disminució dels efectes que observa abans de quinidinitzar, bloqueigs, aturades del cor, extrasístoles, etc., etc.; acabant en l'acció paralitzant de la quinidina sobre el nervi pneumogàstric. Clerc i Deschamps (17) observen també com la quinidina disminueix l'excitabilitat del pneumogàstric i respecta l'excitabilitat dels acceleradors. Dale (29), en el gat, ha

observat una curiosa inversió dels efectes de l'excitació del pneumogàstric per l'acció de la quinidina.

En la fig. 3 pot apreciar-se com modifica la quinidina els efectes de la compressió dels globus oculars, disminuint la intensitat del bloqueig atribuïble a l'acció parètica sobre el pneumogàstric abans assenyalada.

Quant als acceleradors, no semblen ésser afectats per les dosis lleugeres, però ho són, indubtablement, en les dosis tòxiques.

*Pressió arterial.* — La quinidina abaixa sempre la pressió arterial. En les dosis fortes aquest descens és persistent. En els casos de cor denervat la depressió és més accentuada.

#### CONCLUSIONS

a) La quinidina actúa sobre la freqüència cardíaca augmentant-la les dosis dèbils i disminuint-la les dosis fortes i repetides en el cor *in situ*. Sobre el cor denervat i sobre el cor aïllat l'acció és sempre bradicarditzant.

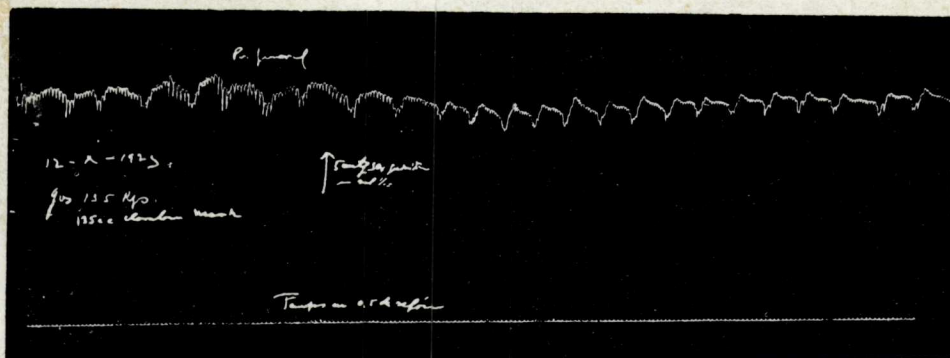
b) Disminueix l'excitabilitat, i augmenta el període refractari, en tot el cor; però d'una manera especial a les aurícules, d'on els seus bons resultats sobre la fibril·lació auricular.

c) En dosis fortes o repetides deprimeix considerablement el to de conducció a tot el miocardi, augment de P-R; major duració de QRS.

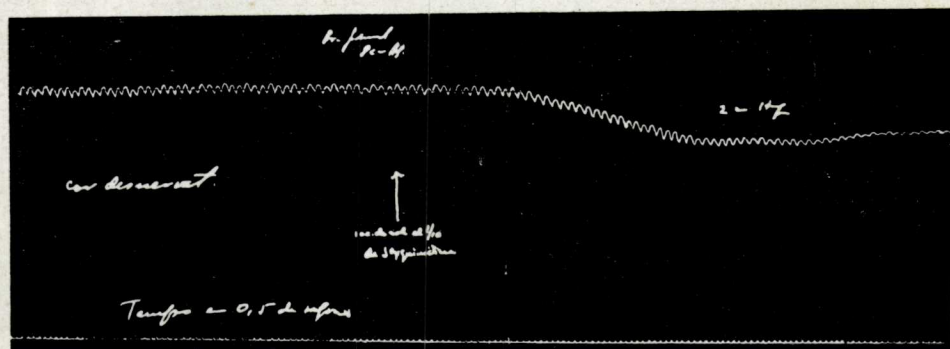
d) La contractilitat sembla augmentada amb les dosis dèbils i disminuïda amb les dosis fortes o repetides.

e) Pot donar lloc, actuant sobre la conductibilitat, a bloqueig cardíac auriculo-ventricular, bloqueig parcial, etc. —, fa desaparèixer l'arítmia sinusal.

Fig. 1



I



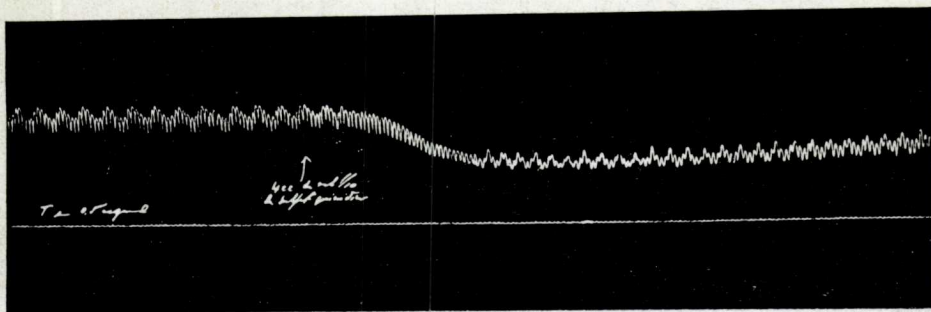
II

Exp. 12-X-1923. Gos 13'6 kg. Anestèsia cloralosa. Temps en 0'5 de segon.  
Pressió femoral.

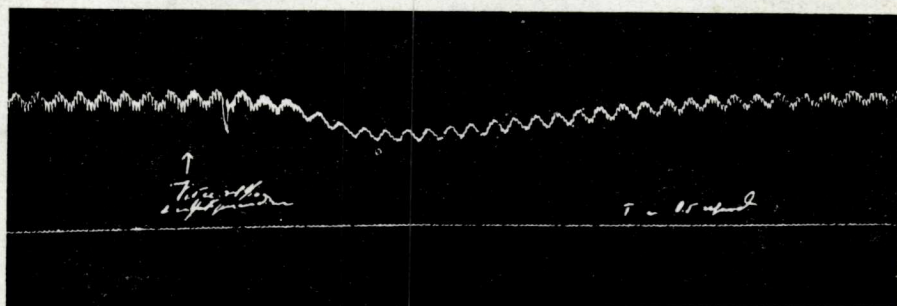
I. Injecció de 5 cgr. de sulfat de quinidina : la freqüència augmenta de 24 p. en 10" a 33 p. en 10", lleuger descens de la pressió.

II. Cor denervat. 10 cgr. de sulfat de quinidina; la freqüència disminueix de 15 p. a 13 p. en 10"; la pressió descendeix de 8 cm. a 2 cm. de Hg.

Fig. 2



I



II

Exp. 15-X-1923. Gos 15 kg. Anestèsia cloralosa. Temps en 0'5 de segon.  
Pressió femoral.

I. Injecció de 12 cgr. de sulfat de quinidina; descens de la pressió i augment de la freqüència de 42 p. al 45 p. en 10".

II. Injecció de 40 cgr. de sulfat de quinidina; descens molt marcat de la pressió; disminució de la freqüència de 36 p. a 33 p. en 10".

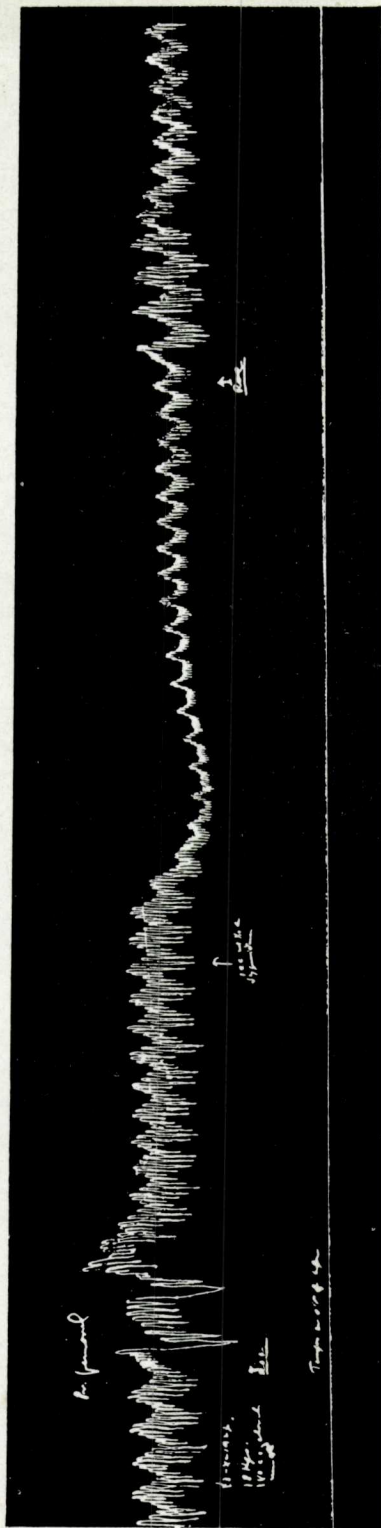
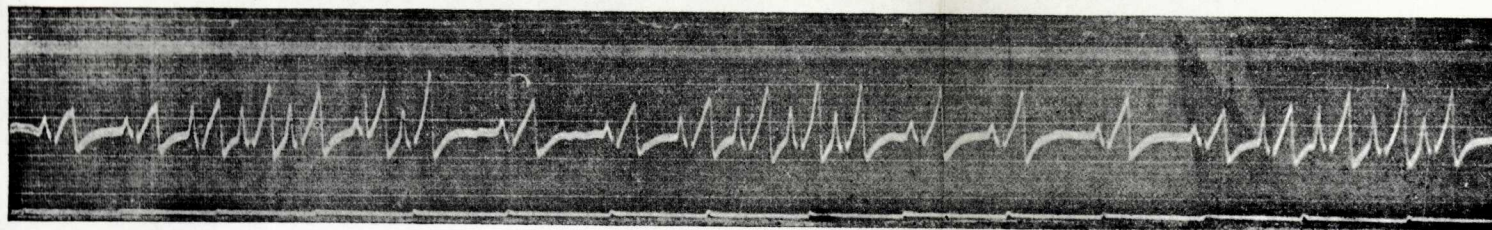
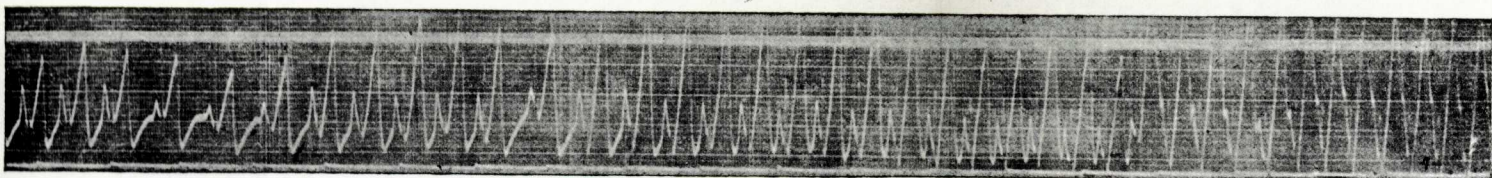


Fig. 3. — Exp. 13-X-1923. Gos de 18 kg. Anestèsia cloralosa. Temps en 0'5 de segon. Pressió femoral. 1.a primera compressió dels glòbuls oculars registra efectes cardíacs molt intensos; la injecció de 10 egr. de sulfat de quinidina augmenta considerablement la freqüència de 17 p. a 30 p. en 10°; 30 segons més tard es procedeix a una altra compressió dels glòbuls oculars, i els seus efectes són menys marcats.

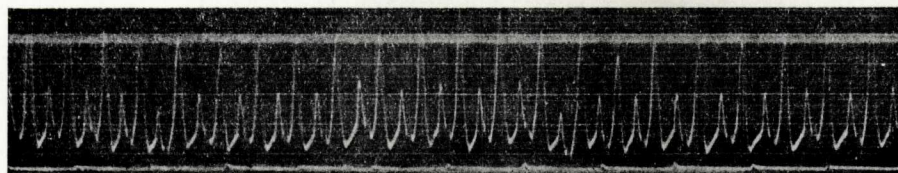
Fig. 4



I



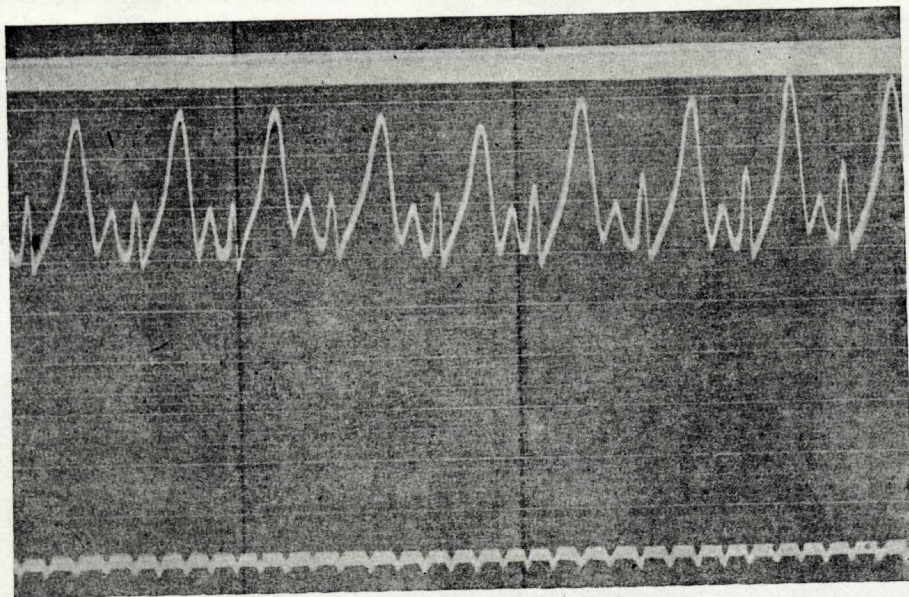
II



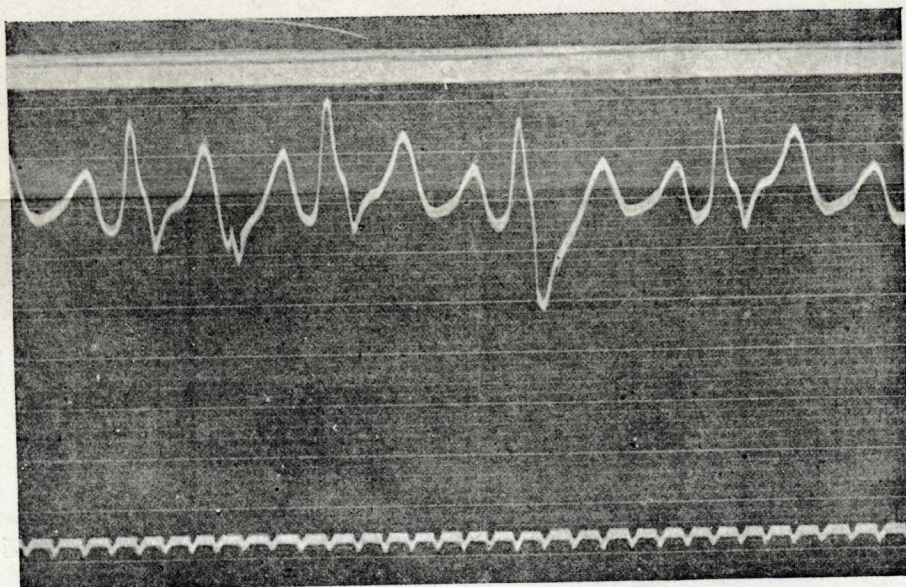
III

Exp. 7-I-1924. Gos de 16 kg. Temps en segons. Anestèsia cloralosa.

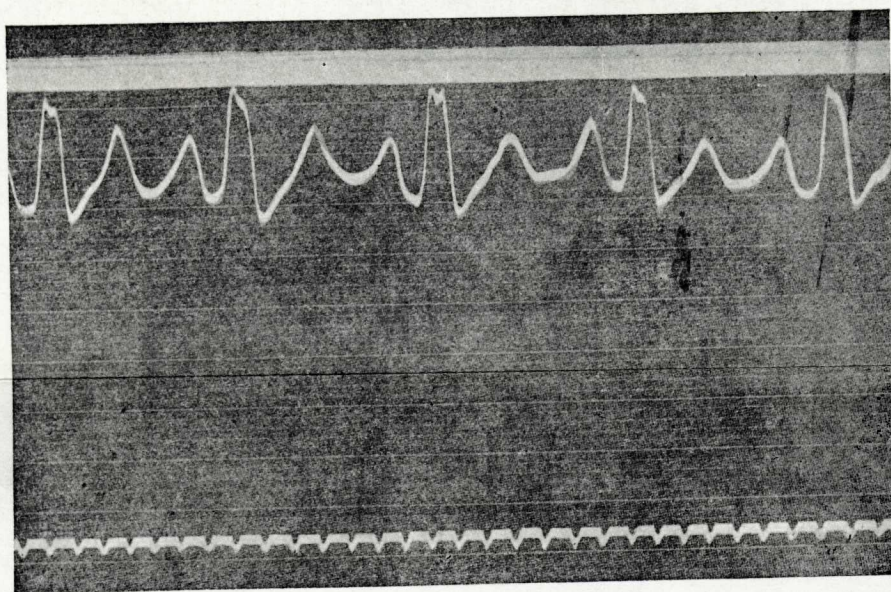
- I. Arítmia sinusal. Freqüència, 14 p. en 10".
- II. Injecció de 10 cc. de sulfat de quinidina. Desaparició de l'arítmia sinusal; augment de les ondes P-T-S. Allargament d'espai P-R. Freqüència, 24-29 p. en 10".
- III. 12 minuts després, tornada a la normalitat. Freqüència, 16 p. per 10", sense retorn a l'arítmia sinusal.



I



II



III

Exp. 17-1-1924. Gos de 15'5 kg. Anestèsia cloralosa. Temps en 0'1 de segon.

I. Ritme normal : freqüència, 13 p. en 5''.

II. Immediatament després d'una injecció de 40 cgr. de sulfat, sulfat de quinidina. Disminució de la freqüència a 7 p. en 5''. Modificació del complex ventricular, augment de P. i de R., disminució de T.; augment de la duració del complex Q-R-S a 0'12 de segon.

III. Traçat obtingut 5' després del II. La dificultat de conducció s'accentua. Duració de Q-R-S 0'15 de segon, R bifidabradicardia persistent 8 p. en 5''.

f) Disminueix l'excitabilitat del pneumogàstric, i les dosis tòxiques dificulten l'acció dels acceleradors.

g) La pressió arterial baixa amb totes les dosis de quinidina; descens que s'accentúa notablement amb les dosis repetides.

h) La clàssica acció cardioplègica de la quinina, comprovada novament per recents investigacions, és sensiblement igual, però quantitativament més petita que la de la quinidina.

*Institut de Fisiologia de Barcelona*

#### BIBLIOGRAFIA

1. FREY, *Berliner Klinische Wochens*, n.<sup>s</sup> 18 i 19, pp. 417 i 450; 1918.
2. WENCKEBACH, *Die unregelmässige, Herztaetigkeit.*, n.<sup>o</sup> 11. Berlín, 1914.
3. GIACOMINI, *Traité philosophique et expérimental de matière médicale*. Trad. francesa de la primera ed. italiana. París, 1839.
4. BRIQUET, *Traité thérapeutique du quinquina*. París, 1875.
5. NOTHNAGEL, et ROSBACH, *Nouveaux éléments de matière médicale et de thérapeutique*. Trad. francesa de la sexta ed. alemanya. París, 1889.
6. GHIRONE VINCENT, *C. R. Académie des Sciences de Paris*, LXXII; 1875.
7. JOLYET, *C. R. Académie des Sciences de Paris*, LXIV, 719; 1867.
8. BOCHEFONTAINE, *C. R. Soc. Biologie de Paris*, IV, 760; 1882.
9. BINZ, *Arch. f. experimentelle Pathologie und pharmacologie*, VII, 275; 1877.
10. MOULINIER, *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, X, 623; 1908.
11. FREDERICQ et TERROINE, *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, XV, 961; 1913.
12. SIMON, *Les succédanés en Thérapeutique*. París, 1885.
13. VELEY and WALLER, *Journal of Physiology*, XXXIX, 224; 1909.



14. JACKSON, FRIEDLANDER and LAWRENCE, *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, VII, 465; 1922.
15. CLERC et PEZZI, *C. R. Société de Biologie de Paris*, LXXX, 1129; 1919.
16. WINTERBERG, *Soc. Méd. de Viena*, I, 30-IV-1920.
17. CLERC et DESCHAMPS, *C. R. Soc. Biologie de Paris*, LXXXVII, 662; 1922.
18. HOFFMANN, *Zeits. f. Biologie*, LIII, 47; 1920.
19. BODEN und NEUKIRCH, *Deutsch. Arch. f. Mediz*, CXXXVI, 181; 1921.
20. SCHOTT, *Deutsch. Arch. f. Mediz*, CXXXIV, 208; 1920.
21. LEWIS, DRURY and ILIESCU, *British Med. Journal*, I, 54; 1921.
22. PUCHE, *C. R. Soc. de Biologie de Paris*, LXXXIV, 1236; 1923.
23. HECHT und ROTHBERGER, *Zeits. f. d. ges. experim. Mediz*, VII, 135; 1918.
24. LEWIS, DRURY, ILIESCU and WEDD, *Heart*, IX, 55; 1921.
25. DRURY, HORSFALL and MUNLY, *Heart*, IX, 365; 1922.
26. ARRILLAGA, GUGLIELMETTI i WALDORF, *La Prensa Médica Argentina*, n.º 23, 270; 1922.
27. COHN i LEVY, *Journal of Am. Med. Assoc.* (ed. esp.), VI, 135; 1921.
28. CANTANI, *Manuale di farmacologia clinica* (segona edició). Roma, 1885.
29. DALE, *Heart*, IX, 87; 1921.
30. GRANT and ILIESCU, *Heart*, IX, 289; 1922.