

## BASES EXPERIMENTALES DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LA QUINIDINA Y LA PROCAINAMIDA COMO DROGAS ANTIARRITMICAS\*

RAFAEL MÉNDEZ  
Académico de número

Como drogas antiarrítmicas, denominadas más comúnmente drogas anti-fibrilatorias, se han ensayado en el laboratorio y en la clínica sustancias de la más variada composición química. A la quinidina y a la procainamida pueden agregarse la antigua esparteína, la fagarina, la atebrina, la papa-verina, algunos cationes como el potasio y el magnesio y diversos antihista-mínicos, amén de un buen número de variados compuestos sintéticos.

El afán puesto por farmacólogos de los más diversos países en hallar nuevas drogas antifibrilatorias o antiarrítmicas da buena idea de que las encontradas hasta ahora no llenan los requisitos exigidos por el clínico. La droga antifibrilatoria ideal en la clínica debe reunir, entre otras, las siguientes condiciones: suprimir la arritmia para la que se emplea; no disminuir la contractilidad del músculo cardíaco ni producir irregularidades cardíacas; no producir alteraciones considerables de la presión sanguínea; no dar lugar a reacciones secundarias indeseables, y tener un efecto duradero.

Estas condiciones, tan lógicas y tan deseables, no constituyen, sin embargo, el punto de partida para el estudio de una droga antiarrítmica por el farmacólogo. Su enfoque tiene otras perspectivas. El farmacólogo debe pensar antes que en ninguna otra cosa, en la causa de la arritmia para ver si puede atacarla en su raíz como en todo ejemplo de eficaz acción etio-tropa. Si esto no es posible (como ocurre en la mayor parte de las arrit-mias y en tantas otras alteraciones de órganos) ha de pensarse en cómo es posible afectar las propiedades del órgano de manera que se pueda corregir la perturbación funcional que resalta como enfermedad aparente.

Los fisiólogos y los farmacólogos que estudian el corazón saben que los trastornos del ritmo cardíaco pueden modificarse actuando por medio de drogas sobre cuatro propiedades fundamentales del corazón: la excitabi-

---

\* Trabajo reglamentario leído en la sesión del 18 de agosto de 1954.

lidad, el automatismo, la propagación de la onda de excitación a través de los tejidos cardíacos y el período refractario de los mismos.

Analicemos ahora, en visión de conjunto, en qué trastornos del ritmo se emplean en terapéutica las drogas antifibrilatorias; cómo afectan éstas a las propiedades del corazón antes señaladas; y qué diferencias importantes se han encontrado entre la quinidina y la procainamida.

Las drogas antifibrilatorias encuentran sus indicaciones habituales en el tratamiento de la fibrilación y del flutter auricular y en la prevención de la fibrilación ventricular. El tratamiento y la prevención de las extrasístoles y el tratamiento de las taquicardias paroxísticas auricular y ventricular constituyen también indicaciones corrientes de la quinidina y de la procainamida.

Las arritmias conocidas con los nombres de fibrilación y flutter auricular requieren, para su existencia, una alteración del período refractario del músculo auricular y una senda apropiada que haga posible la marcha de un impulso en una dirección única que se perpetúa por un mismo camino. Si, como demostró Mines hace ya más de cuarenta años, se estimula un anillo de tejido cardíaco de manera que el impulso pueda caminar sólo en una dirección, se establece un movimiento de circo condicionado por la existencia de un área refractaria que haga posible la marcha en dirección única. Y para que el impulso se perpetúe es necesario que la fase refractaria de esta área haya desaparecido para cuando llega a ella el frente de onda del impulso único. Es necesario, por lo tanto, que exista una zona excitable por delante del frente de onda para que el impulso pueda perpetuarse.

En estas condiciones, un aumento en el período refractario del músculo tiende a hacer desaparecer la zona excitable y por lo tanto, a abolir el flutter o la fibrilación.

Es muy importante tener en cuenta que la velocidad de conducción del impulso alrededor del circuito puede modificar también la marcha del flutter y de la fibrilación. El tiempo que tarda un impulso en recorrer el circuito debe ser siempre mayor que el período refractario del mismo. De esta manera un aumento en la velocidad de conducción tendería a disminuir la amplitud de la zona excitable y a oponerse a la fibrilación. Por el contrario, y esto es lo más importante cuando se habla de drogas antifibrilatorias, una disminución en la velocidad de conducción, es decir, una conducción más lenta tendería a aumentar la amplitud de la zona excitable y a favorecer o perpetuar la fibrilación.

Me he detenido en la explicación somera de estos simples conceptos por ser necesarios para el entendimiento del mecanismo de acción y de los efectos terapéuticos y tóxicos de las drogas antifibrilatorias. La quinidina

y la procainamida y en general todas las drogas antifibrilatorias, alargan el período refractario de los músculos auricular y ventricular oponiéndose de esta manera al desarrollo y al mantenimiento de la fibrilación. Desgraciadamente, su acción sobre la velocidad de propagación no se ejerce en sentido favorable puesto que al alcanzar una cierta concentración en el miocardio, la conducción a través de los tejidos cardíacos se hace más lenta y el

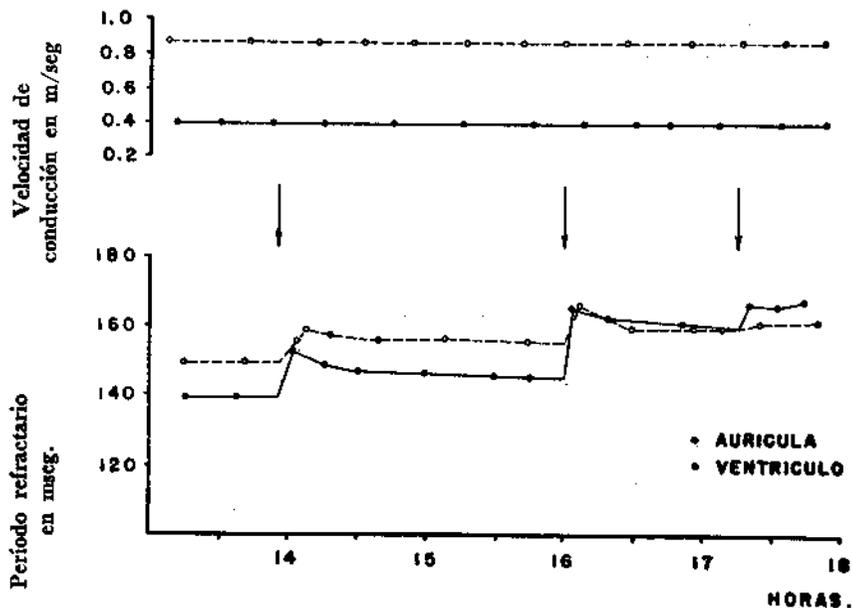


Fig. 1. Acción de la quinidina sobre el período refractario y la velocidad de conducción de la aurícula y del ventrículo del perro anestesiado. Donde indican las flechas se administraron 10 mg. de sulfato de quinidina por Kg. de peso en inyección intravenosa.

efecto es, por lo tanto, contrario al que se ejerce al aumentar el período refractario.

*¿En qué difieren la quinidina y la procainamida en cuanto a su acción sobre el período refractario y la velocidad de conducción de la aurícula y del ventrículo?*

La contestación a esta pregunta lleva implícita la explicación de las diferencias encontradas en la clínica entre la quinidina y la procainamida en el tratamiento del flutter y de la fibrilación auricular. También pueden deducirse de ella los peligros de una y otra cuando se administran a pacientes con trastornos de conducción ventricular.

En el Instituto Nacional de Cardiología hemos hecho durante este último año, en colaboración con la doctora María Isabel Rodríguez, un estudio comparado de diversas drogas antifibrilatorias sobre las propiedades fisiológicas del corazón. Hasta donde yo sé, nunca se había ensayado la acción de ninguna droga antifibrilatoria en un estudio en el que se obtuvieran al mismo tiempo y con una misma concentración sanguínea de antifibrilante, medidas fidedignas del período refractario, de la velocidad de conducción y de la excitabilidad de los diferentes tejidos cardíacos.

La diferencia más importante hallada por nosotros entre quinidina y procainamida es que, con dosis equivalentes en los demás efectos, ciertas dosis de quinidina aumentan considerablemente el período refractario sin modificar la velocidad de conducción. En cambio, con procainamida cualquier aumento de período refractario va siempre acompañado de un retardo considerable en la velocidad de conducción.

La figura 1 muestra claramente la acción de la quinidina sobre el período refractario y la velocidad de conducción de la aurícula y del ventrículo del perro anestesiado. En el espacio de tres horas y media se inyectaron tres dosis de quinidina de 10 mg/kg. Estas tres dosis produjeron sendos aumentos del período refractario auricular y ventricular sin que se observara modificación alguna en la velocidad de conducción de la aurícula ni del ventrículo. En nuestros experimentos, la dosis de quinidina de 10 mg/kg., se comportó como la dosis límite para aumentar el período refractario sin modificar la velocidad de conducción. Así sucedió en la mayor parte de los experimentos. Dosis mayores afectan invariablemente la velocidad de conducción, pero estas dosis no deben emplearse nunca por inyección intravenosa.

Según muestra la figura 2 la procainamida produce, como la quinidina, alargamientos del período refractario de la aurícula y del ventrículo, pero acompañados de muy notables retardos en la velocidad de propagación a través de ambos tejidos. En el experimento de la figura 2 una segunda dosis de 10 mg/kg. de procainamida hizo disminuir la velocidad de conducción al 70 por ciento de su valor original para la aurícula y al 60 por ciento de su valor original para el ventrículo.

Otra diferencia importante entre la quinidina y la procainamida está en la duración de sus efectos. En el animal de experimentación la acción de la quinidina sobre el período refractario de la aurícula y del ventrículo es mucho más prolongada que la de la procainamida. Por administración intravenosa, el cambio máximo en la duración del período refractario ocurre poco después de la inyección y el efecto comienza a disminuir hacia los quince minutos. Esto es común a ambas drogas, pero con la quinidina

la acción es mucho más duradera. En la mayor parte de los experimentos, a las dos horas de la inyección el efecto es todavía de cerca del 70 por ciento del máximo provocado. En cambio, con la procainamida, a los cuarenta y cinco minutos de la inyección el valor del período refractario es igual o inferior al normal. También habla en favor de la quinidina el que los retardos de conducción que se provocan con dosis grandes duran menos que los alargamientos de período refractario. Con la procainamida los retardos de conducción duran tanto o más que los aumentos de período refractario.

El hecho de que la quinidina administrada en dosis apropiadas pueda actuar alargando muy considerablemente el período refractario de la aurícula sin modificar la velocidad de conducción del impulso es, con toda probabilidad, la causa del éxito de esta droga en el tratamiento del flutter y de la fibrilación auricular reversibles. Y el que la procainamida haya fracasado en el tratamiento de estas afecciones debe tener como causa su acción deletérea sobre la conducción, lo que se opone, como antes hemos explicado, a que cese el movimiento de circo.

Las conclusiones anteriores, fáciles de establecer para el flutter y la fibrilación auricular, no pueden ser trasladadas a estos trastornos en el ventrículo. La razón está en que la fibrilación auricular reciente de la clínica es un fenómeno reversible y la fibrilación ventricular del hombre puede considerarse como irreversible a la sola acción de las drogas conocidas hasta ahora.

El criterio de droga antifibrilatoria en cuanto al ventrículo se refiere, tiene su fundamento en datos experimentales indirectos de los que el más popular es la medida del umbral de fibrilación antes y después de la administración de una droga. En esto, y en la inferencia de resultados obtenidos en la fibrilación auricular, se basa el empleo de los medicamentos como preventivos de la fibrilación.

No existen datos experimentales que sirvan para establecer comparación entre la quinidina y la procainamida como preventivos de la fibrilación ventricular. La popularidad alcanzada por la procainamida en estos últimos años ha hecho que se la utilice casi como medicación de rutina en las salas de operaciones cardíacas. Es posible que su acción sobre la excitabilidad y el automatismo ventriculares, de lo que hablaremos después, justifique este profuso empleo. De todas maneras los anestesistas y los electrocardiografistas de las salas de cirugía deben tener en cuenta los trastornos de conducción que puede portar el ventrículo enfermo antes de administrar dosis fuertes de procainamida que puedan agravarlos.

*Quinidina y procainamida en las arritmias ventriculares*

En los experimentos a que nos hemos referido anteriormente y en los que damos cuenta de la acción de la quinidina y de la procainamida sobre el período refractario y la velocidad de conducción, estudiamos al mismo tiempo la acción de dichas drogas sobre la excitabilidad eléctrica de la aurícula y del ventrículo.

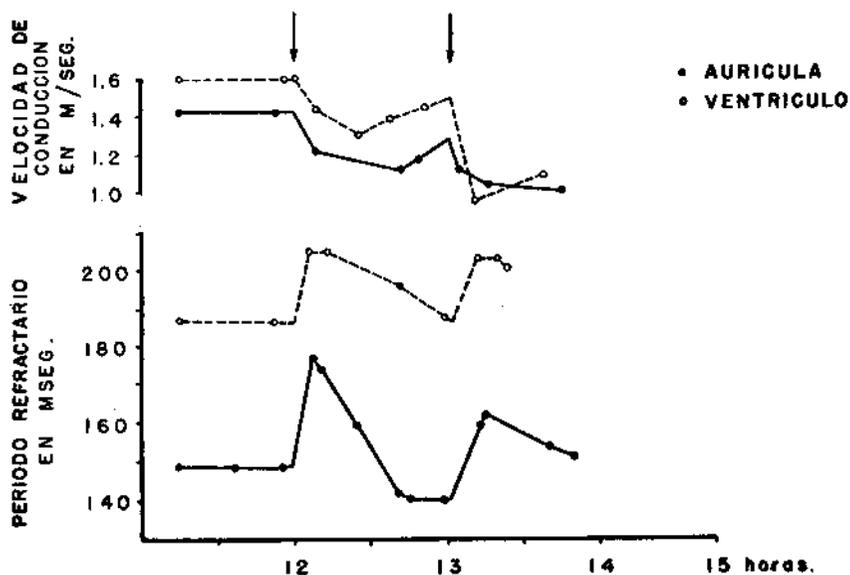


FIG. 2. Acción de la procainamida sobre el período refractario y la velocidad de conducción de la aurícula y del ventrículo del perro anestesiado. Donde indican las flechas se administraron 10 mg. de procainamida por Kg. en inyección intravenosa.

Estos experimentos nos han demostrado claramente un hecho digno de relatarse y que señala una diferencia más entre la acción de la quinidina y la de la procainamida. Con dosis pequeñas de quinidina (2.5 a 5 mg/kg) se obtiene una marcada reducción de la excitabilidad eléctrica de la aurícula y del ventrículo sin que se modifiquen ninguna de las otras propiedades fisiológicas del corazón. La procainamida no es capaz de disociar estas propiedades puesto que las dosis que disminuyen la excitabilidad eléctrica comienzan ya a afectar al período refractario y a la velocidad de conducción. Otra diferencia que revela el estudio sobre excitabilidad es que la quinidina actúa comparativamente con mayor selectividad sobre la excitabilidad

de la aurícula que sobre la del ventrículo, mientras que la procainamida actúa más intensamente sobre la excitabilidad del ventrículo que sobre la de la aurícula.

¿Qué consecuencias de interpretación terapéutica pueden tener estas observaciones?

El hecho de que la quinidina actúe sobre la excitabilidad a dosis mucho menores que las necesarias para alargar el período refractario, proporciona una posible explicación al éxito de la administración de pequeñas dosis de quinidina en el tratamiento de las extrasístoles. La práctica cardiológica nos enseña que las dosis de quinidina necesarias para abolir la extrasístolia ocasional son mucho menores que las necesarias para abolir, por ejemplo, el flutter o la fibrilación auricular. La única propiedad que se modifica experimentalmente con estas pequeñas dosis es la excitabilidad y a dicha acción se debe posiblemente el efecto sobre los impulsos ectópicos.

Nos queda sólo por discutir, aunque sea someramente, la admitida superioridad de la procainamida sobre la quinidina en la taquicardia paroxística ventricular. Los autores americanos han insistido en estos últimos años en dicha superioridad. Zapata y Cabrera, que la han ensayado en nuestro Instituto de Cardiología, coinciden en la eficacia de la procainamida en estas alteraciones.

No existen datos experimentales concluyentes que expliquen esta diferencia. El único hecho que sobresale de nuestro estudio es el predominio de acción de la procainamida sobre la excitabilidad ventricular. Sin embargo, el análisis cuantitativo de nuestros resultados no nos permite llegar a la conclusión de que sean causa de la diferencia señalada. La acción alargadora del período refractario del ventrículo que ejerce la procainamida la ejerce también la quinidina, de manera que tampoco puede explicarse la diferencia sobre la base de una acción distinta sobre esta propiedad. No nos queda otro remedio que suponer que la procainamida actúa más eficazmente que la quinidina sobre el automatismo ventricular como propiedad intrínseca e independiente del tejido ventricular. Desgraciadamente no se han desarrollado hasta el momento actual técnicas precisas para medir la acción de las drogas sobre el automatismo ventricular. Cuando así suceda, y a los resultados sobre excitabilidad y período refractario, puedan añadirse los que se obtengan sobre el automatismo, se podrá hacer un análisis más fino de la acción de las drogas sobre ciertas arritmias.

Una ojeada a la literatura clínica sobre quinidina y procainamida hace sacar la impresión general de que la quinidina es una droga mucho menos peligrosa que la procainamida. Son realmente impresionantes los resultados estadísticos de algunos de los trabajos clínicos recientes realizados con

procainamida. Kayden y colaboradores (*Circulation* 4, 13, 1951) utilizaron la procainamida en 15 casos de taquicardia paroxística ventricular; en 13 lograron reversión a ritmo sinusal y dos murieron en fibrilación ventricular durante la inyección. Más accidentes fatales han sido dados a conocer por otros autores. Esta peligrosidad de la procainamida trata de prevenirse actualmente empleándola por vía intramuscular o por venoclisis con observación electrocardiográfica. Con este cambio de técnica se quiere probablemente impedir que se llegue rápidamente a una concentración en el miocardio peligrosa para la conducción intraventricular. Bien es verdad que la quinidina no es droga inocua, sobre todo administrada en inyección intravenosa y cuando existe trastorno previo de la conducción intraventricular, pero su empleo tiene como precinto de garantía más de treinta años de uso sin cifras estadísticas alarmantes. Y su efecto más tardío y comparativamente mucho menor sobre la conducción que el de la procainamida nos obliga a considerarla en general como droga más segura.

Es frecuente oír hoy de labios de cardiólogos experimentados que en tal o cual caso de taquicardia paroxística ventricular fracasó la terapéutica por quinidina y cedió la arritmia con el empleo de la procainamida. Pero esto no autoriza a su uso como medicación de rutina, sobre todo cuando existe un trastorno previo importante de la conducción y cuando no se dispone de los medios para administrarla sin un cuidadoso control electrocardiográfico.

Las consideraciones anteriores no invalidan en modo alguno las indicaciones extracardiacas de la procainamida. Es éste un medicamento de utilidad en diversas afecciones. Las dosis empleadas son menores que las necesarias para producir perturbaciones en ciertas propiedades fisiológicas del corazón. Y éstas se producen solamente cuando está dañada la conducción ventricular por enfermedad cardíaca.

#### RESUMEN

El autor hace un estudio comparativo de la acción de la quinidina y la procainamida sobre el ritmo cardíaco.

La quinidina parece ser, en contra de una opinión muy difundida actualmente, más efectiva y de acción más fisiológica que la procainamida. Una posible excepción sería en la prevención de la taquicardia paroxística ventricular.

#### SUMMARY

A comparative study on the action of quinidine and procainamide on the heart rate is conducted.

In opposition to a widespread opinion, quinidine proves more effective and physiologic than procainamide, except as preventive of paroxystic ventricular tachycardia.

## COMENTARIO AL TRABAJO DEL DOCTOR RAFAEL MENDEZ

DEMETRIO SODI PALLARES  
Académico de número

Ciertamente que, después de la comunicación original de Wenckebach, en 1914, sobre dos casos de fibrilación auricular paroxística tratados con quinidina, "han aparecido importantes trabajos sobre la acción farmacológica de esta droga. Citaremos, entre otros, los de Frey, quien en 1918 la usó en el tratamiento de la fibrilación auricular crónica. Los de Drury, en 1921, confirmando las comunicaciones anteriores. Más importantes son los de Lewis, en 1922, quien ya señala el aumento del período refractario en el músculo auricular y la disminución de la velocidad del estímulo en el mismo tejido". Esta droga, añade el investigador inglés, deprime la conducción en el tejido unitivo, en la masa muscular ventricular y en el tejido de Purkinje. Los trabajos que siguieron a estas magistrales comunicaciones son en cierta forma anodinos ya que nada agregan a lo dicho anteriormente, aunque sí, es verdad, se confirman los datos y se precisan las aplicaciones clínicas.

En el estudio experimental que ahora presenta Rafael Méndez, se exponen nuevas adquisiciones sobre la quinidina que no captó el mismo Lewis y que podemos considerar como "de muy fina acción farmacológica". Ellas son:

1. Dosis adecuadas de quinidina aumentan considerablemente el período refractario sin modificar la velocidad de conducción. Por ello es la droga de elección en el tratamiento del flutter y la fibrilación auricular.
2. La acción de la quinidina sobre el período refractario auricular es bastante prolongada: dos horas después de la inyección intravenosa el efecto alcanza el 70 por ciento del máximo provocado.
3. Los retardos de conducción que se obtienen con dosis grandes de quinidina, desaparecen antes que el período refractario se normalice.
4. Dosis excesivas de quinidina retardan la velocidad del estímulo y pueden favorecer el movimiento circular y por ende la perpetuación del flutter auricular.
5. Dosis pequeñas de quinidina disminuyen la excitabilidad eléctrica

auricular y ventricular sin modificar ninguna de las otras propiedades fisiológicas del corazón.

6. Proporcionalmente, la quinidina disminuye más la excitabilidad de la aurícula que la del ventrículo.

No es exagerado el afirmar que Rafael Méndez ofrece a los cardiólogos una acción farmacológica graduada, ajustable a las necesidades clínicas.

En relación con la procainamida no se encuentran en la literatura estudios tan completos como los realizados por el doctor Méndez. Las investigaciones publicadas en el extranjero se antojan muy superficiales, y a ello se debe, muy probablemente, el auge de esta droga en el tratamiento de las arritmias cardíacas. Poco énfasis se ha hecho sobre el bloqueo intraventricular que esta droga determina y lo más importante es que el retardo de la conducción intraventricular aparece aun con dosis terapéuticas. Si se quiere alargar suficientemente el período refractario para cortar el movimiento circular o si se quiere elevar suficientemente el umbral de excitabilidad, se obtendrá, casi obligadamente, un trastorno en la conducción intraventricular. Por ello la droga es peligrosa y agresiva en presencia de bloqueos de rama, en los bloqueos intraventriculares, en las crisis taquicárdicas con gran frecuencia ventricular y que a menudo se acompañan de trastornos en la conducción, en los infartos del miocardio con bloqueo alrededor de la zona infartada, durante la anestesia general, etc. Por ello también, siempre que se inyecte procainamida por vía intravenosa, es indispensable, como lo señala el doctor Méndez, el control electrocardiográfico. Si el complejo QRS se ensancha y se deforma, no hay que inyectar más.

En trabajos realizados en el Departamento de Electrocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología, de México, hemos podido seguir los diferentes grados en el trastorno de la conducción intraventricular. La procainamida produce, en un principio, un retardo en la velocidad del estímulo a nivel de las fibras musculares no específicas; más tarde, se retarda el paso del estímulo de las fibras específicas a las no específicas, y en grado mayor hay bloqueo de Purkinje a Purkinje. De esta manera se confirma lo dicho por el doctor Méndez en relación con el retardo de la conducción intraventricular.

Todos estos conceptos se expresan en pocas palabras y en un tiempo relativamente corto, pero no hay que olvidar que representan muchos días y meses de trabajo experimental. No sea crea, por otra parte, que son conocimientos usuales en los especialistas; por desgracia no lo son y a ello se debe, en gran parte, los fracasos y la desorientación en el tratamiento de las arritmias cardíacas.

La única manera de manejar correctamente drogas como la quinidina

y la procainamida es a través de la acción farmacológica detallada sobre cada una de las estructuras del corazón. Este es uno de los matices que distingue al cardiólogo del médico general y esta es la única forma de evitar que una agresión terapéutica se sume a la agresión morbosa. Trabajos como el del doctor Méndez no sólo tienen la trascendencia que corresponde a un estudio fisiológico elevado y a un conocimiento farmacológico completo; también constituyen el pilar de base en la formación del cardiólogo, y éste sólo puede considerarse acreedor a tal calificativo cuando observa como clínico, cuando razona como fisiólogo y cuando receta con criterio farmacológico.