

ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LA ACCION FARMACOLOGICA DE LOS PRINCIPALES REMEDIOS ANTIMALARICOS SOBRE EL CORAZON

Por JORGE MENESES HOYOS e
IGNACIO LOPEZ PORTILLO,
(Colaboración especial para los
Anales del Instituto de Biología).

LA quinina, aislada desde hace más de un siglo por Pelletier y Caventou, ha sido estudiada ya muy bien en sus distintas propiedades farmacodinámicas; pero no sucede lo mismo con los nuevos preparados sintéticos usados en la terapéutica contra el paludismo: los derivados quinolínicos (tipo plasmoguina) y los derivados acridínicos (tipo atebрина).

Es cierto que la acción antimalárica de estos medicamentos ha sido estudiada y comprobada ya por muchos medios distintos: en la infección experimental del canario por el *Plasmodium praecox* (procedimiento de Roehl) (1) (2), en la del ave arrocera del Japón (*Padda orizovora*) por el *Hemoprotaeus paddae* (procedimiento de Kikuthi) (3); en la infección experimental de los monos (*Macacus rhaesus*) (4) (5); en el tratamiento malarioterápico de paralíticos generales (6) (7) (8), en el paludismo inoculado a voluntarios (9) y por la modificación de los índices epidemiológicos cuando estas sustancias se han aplicado a colectividades infectadas por el paludismo (10) (11) (12) (13).

Seguramente también, sus coeficientes terapéuticos y de toxicidad general han sido cuidadosamente estudiados en los laboratorios de las casas fabricantes antes de ser lanzados al mercado. Allí también hacen un estudio general de su farmacología.

Pero muchas y muy importantes cuestiones farmacológicas han quedado pendientes, no se las encuentra resueltas en la bi-

bliografía disponible y deben ser investigadas por experimentadores independientes e imparciales.

Repugna a algunos el emprender estudios científicos con productos de patente, repugnancia absolutamente injustificada pues las investigaciones modernas de la acción farmacológica de casi todos los extractos glandulares y de muchas sustancias de la Quimioterapia sólo se han podido llevar a cabo usando productos elaborados por casas fabricantes y no tomados de las farmacopeas. Para comprobar este aserto basta hojear el "Endocrinology", "The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics" o los "Archiv. f. Exp. Path. und Pharmak."

Ahora bien, cuando se trata de sustancias como los nuevos remedios antimaláricos, cuyo uso, casi universal, ha sido sancionado oficialmente por nuestro gobierno y por los de muchos países del mundo, de sustancias que están siendo administradas a muchos millares de enfermos aquí y en el extranjero, creemos de gran interés el precisar sus acciones farmacológicas, especialmente en lo que se refiere al aparato cardio-vascular. Es necesario conocer bien el arma que se está usando ya.

Queremos aclarar que este estudio es enteramente desinteresado y que no constituye en modo alguno ni un réclame ni una acusación, sino simplemente una exposición gráfica demostrativa y escueta de los hechos. También queremos aclarar que estudiamos la plasmokuina sólo como tipo de los derivados quinolínicos (otros son la rodquina, el plasmocid-Semashko, el Fournau 710) y la atebrina sólo como tipo de los derivados acridínicos antimaláricos (otros son la Quinacrina, el Tetebrén).

Poco hemos encontrado publicado referente a la acción sobre el corazón de la atebrina y de la plasmokuina. GANGULY afirma que la administración de la dosis ordinaria de atebrina no modificó el electrocardiograma en once pacientes (14). HECHT observa la acción hipotensora de esta droga: pero indica que el corazón es muy resistente a la atebrina (15). EICHOLZ comprueba en el corazón de gato y conejo sólo arritmia con la plasmokuina en inyección intravenosa.

Nuestro estudio experimental que, cuando terminado, comprenderá además la acción de las sustancias dichas sobre la presión arterial, la respiración, el automatismo intestinal, uterino,

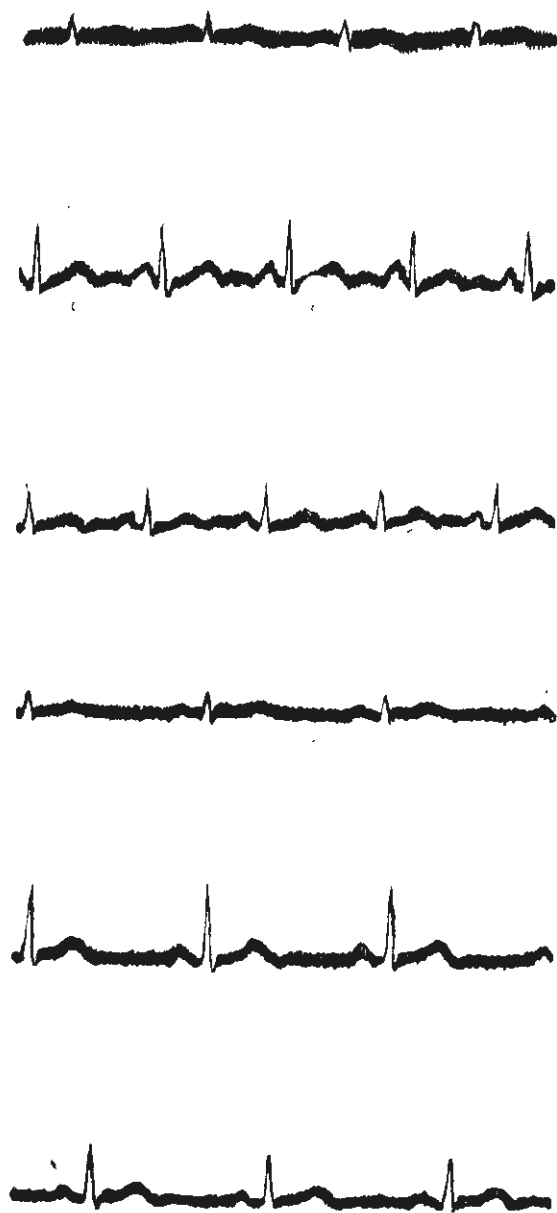


Fig. 1.—Electrocardiogramas humanos (las 3 derivaciones) antes y después de la administración diaria de 1 gr. 50 de cloruro de quinina durante 5 días.

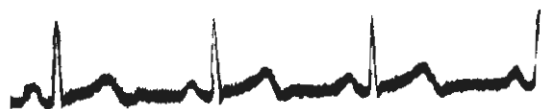


Fig. 2.—Gráfica de la misma persona después de darle 0.03 gr. diarios de plasmoquina (durante 5 días).



Fig. 2-bis.—Gráfica de la misma persona después de darle 0.30 gr. diarios de atebina (durante 5 días) (tres derivaciones)

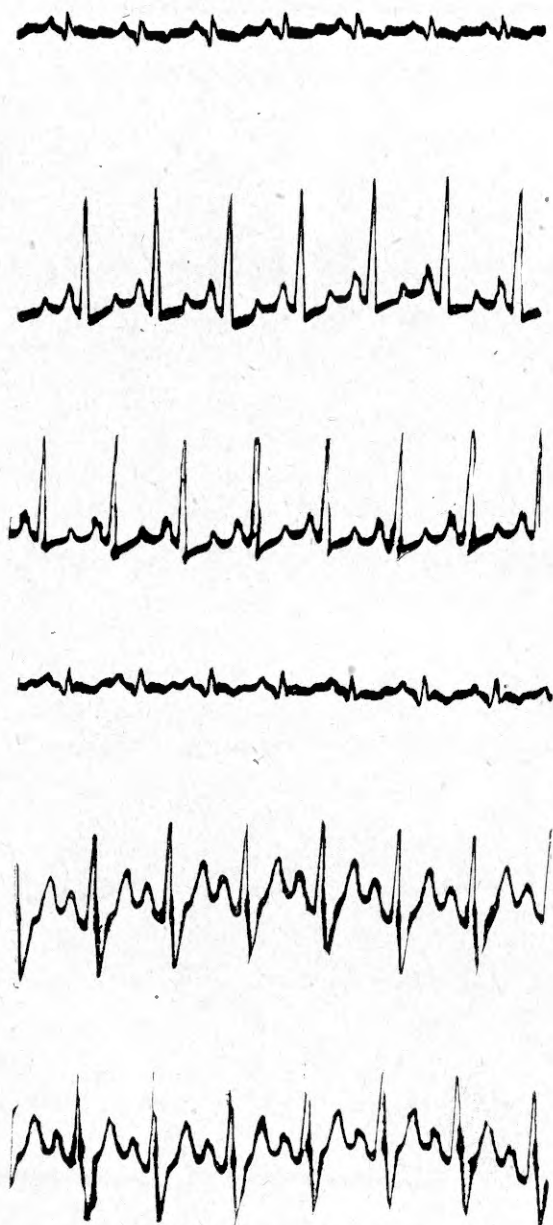


Fig. 3.—Electrocardiograma de un perro antes y después de la administración endovenosa de 0.01 gr. de plasmoguina por cada tres kilos de peso. (3 derivaciones).

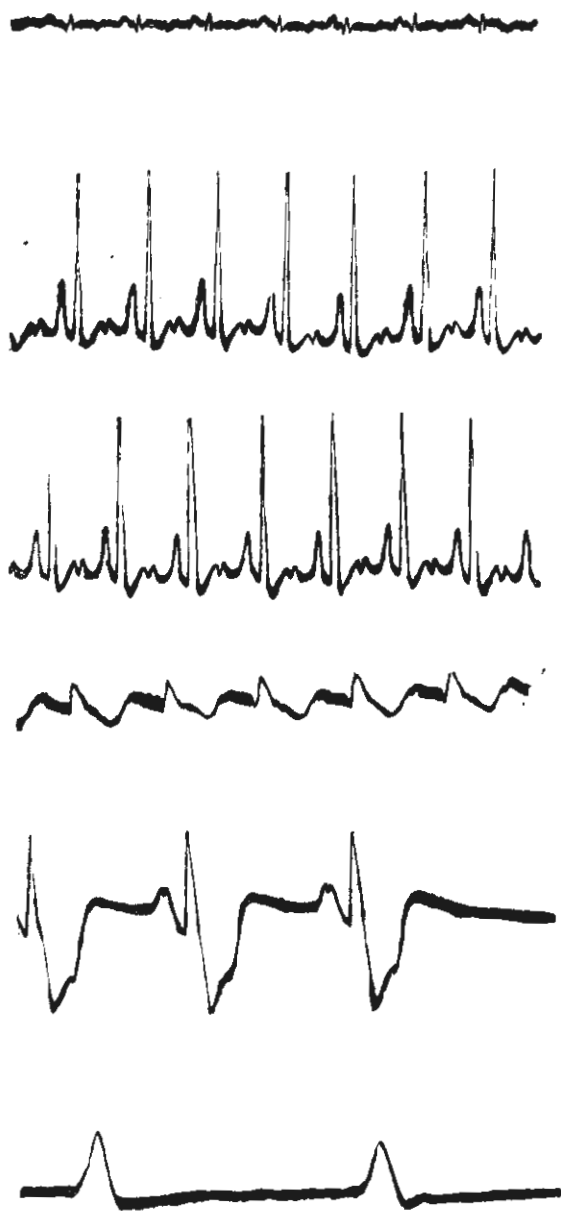


Fig. 4.—Electrocardiogramas de un perro antes y después de inyectarle 0.01 gr. de atropina por cada dos kilos de peso, después de 0.01 gr. por kilo y después de 0.02 gr. por cada kilo (las tres derivaciones).

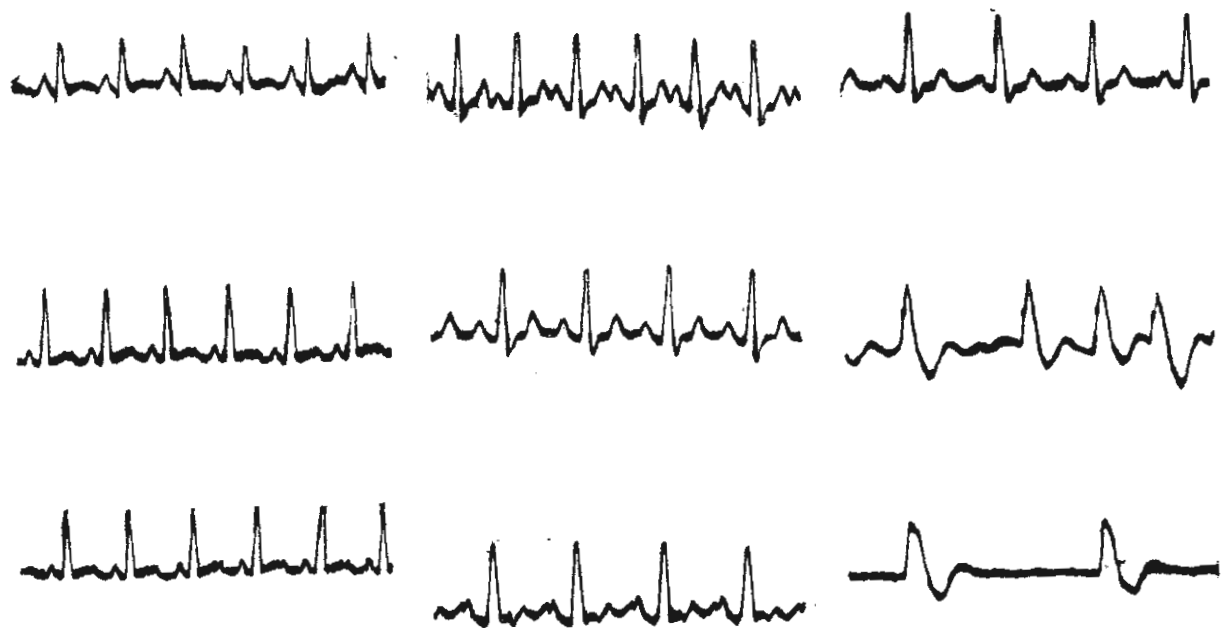


Fig. 5.—Gráficas de un perro antes (izquierda) y después de inyectarle 0.03 gr. (dos superiores de en medio) (D II), 0.06 gr. (inferior de en medio y superior de la derecha (D II) y 0.09 (dos últimas) (D II) de cloruro de quinina por kilo de peso.

etc., ha sido llevado a cabo hasta la fecha solo en lo relativo al funcionamiento del corazón.

Nos valimos de tres procedimientos:

PRIMERO.—En ocho sujetos normales desde el punto de vista cardiovascular (a la exploración clínica lo más completa

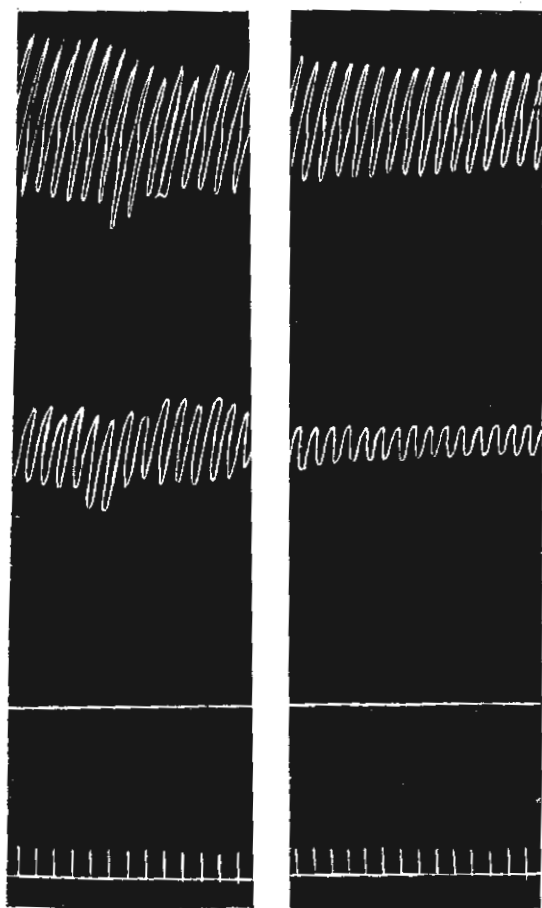


Fig. 6.—Gráfica de corazón in situ de la tortuga antes y después de 0.05 gr. de cloruro de quinina.

posible) tomamos el electrocardiograma antes y después de cada uno de los remedios antimaláricos quinina, plasmoguina y atebina, administrados por vía oral a la dosis terapéutica ordi-

naria durante cinco días. Dejamos transcurrir naturalmente entre cada prueba tiempo suficiente para la eliminación de cada medicamento. De este modo se pudo realizar el estudio *comparativo* por tenerse el electrocardiograma del *mismo* sujeto bajo la acción de cada una de estas sustancias.

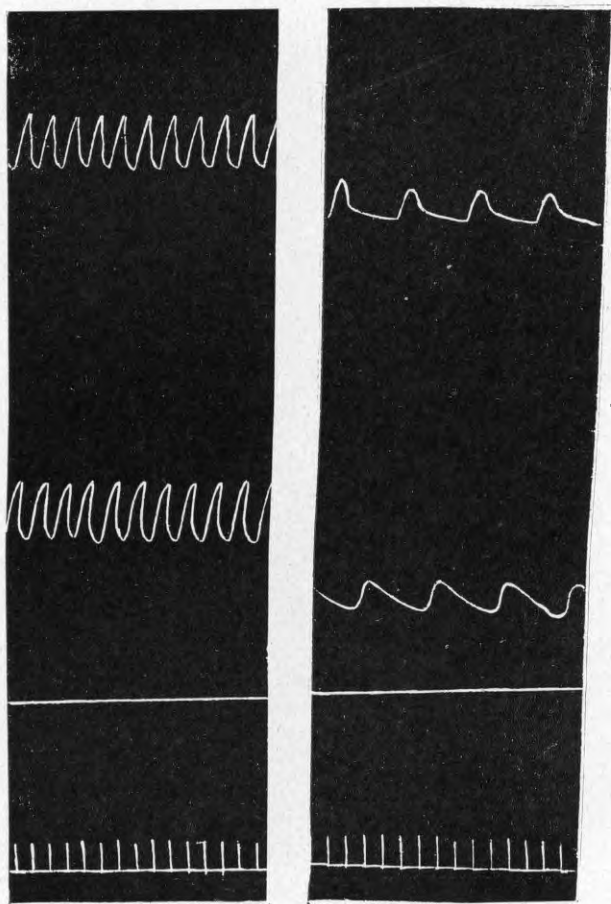


Fig. 6-bis.—Continuación de la gráfica anterior empleando 0.25 y 0.50 gr. de cloruro de quinina.

SEGUNDO.—En perros convenientemente anestesiados (con somnifeno) se registró el electrocardiograma antes y después de las sustancias a estudiar administradas por vía endovenosa a dosis crecientes hasta provocar la muerte. De este modo

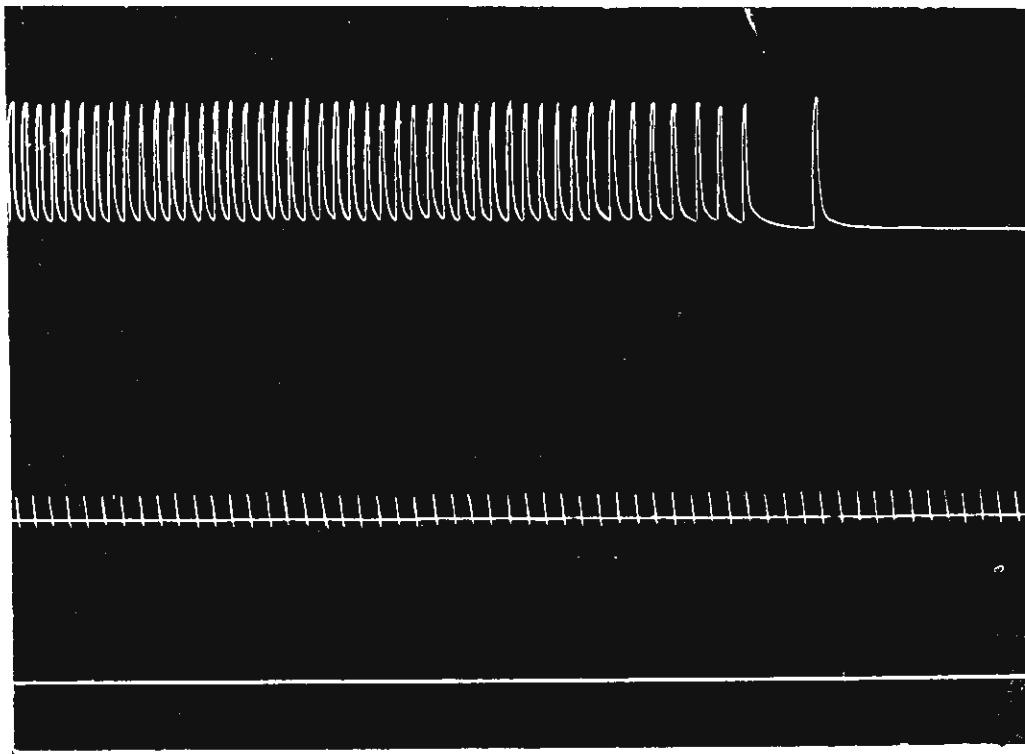


Fig. 7.—Acción de la quinina a la concentración 1: 400 sobre la aurícula aislada.

pudo conocerse la acción de dosis altas que seguramente no debían experimentarse en el hombre.

TERCERO.—Registrando simultáneamente las contracciones auriculares y ventriculares del corazón "in situ" de la tortuga hicimos obrar cada una de las sustancias dichas en dosis crecientes. Naturalmente una tortuga servía solamente para estudio

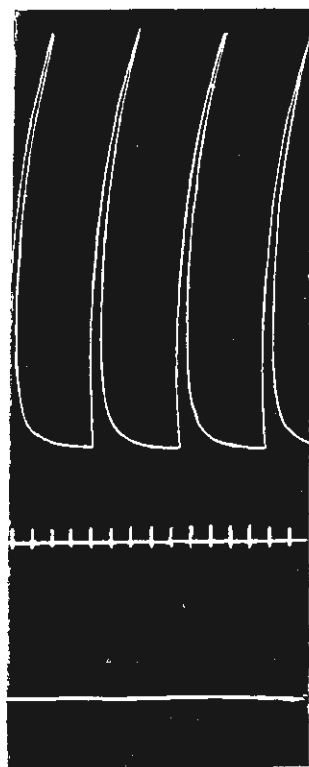


Fig. 8.—Aurícula latiendo aún con dilución de cloruro de quinina al 1 por 300.

de una de las sustancias dichas. Los datos proporcionados por este procedimiento deben tenerse por cualitativos más bien que cuantitativos.

CUARTO.—Se registró el automatismo de la aurícula aislada de la tortuga colocada en concentraciones cada vez mayo-

res de la sustancia por estudiar (quinina, plasmokinoa o atebri-na). Se fijó la concentración mínima de cada una de estas sustancias capaz de hacer cesar el automatismo de la aurícula aislada.

Las CONCLUSIONES que derivan directamente de nuestra experimentación son:

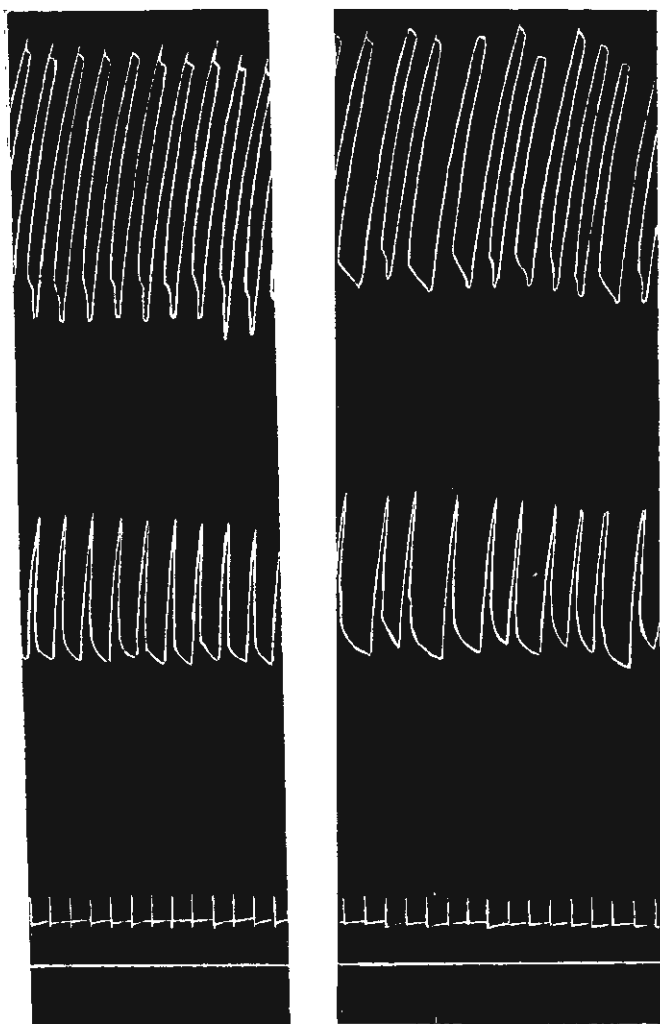


Fig. 9.—Acción sobre el corazón in situ de la tortuga de una gota de solución de plasmokinoa al 1%.

PRIMERO.—La quinina, la atebrina y la plasmoquina, cuando son administradas al hombre a las dosis terapéuticas ordinarias, poca influencia tienen sobre el funcionamiento del corazón, provocando sólo disminución ligera de la frecuencia y retardo poco marcado de la conducción atrioventricular.

Esta acción es algo más acentuada para la quinina a la dosis de 1 gr. 50 al día (durante 5 días) (aumenta en 20.3% el inter-

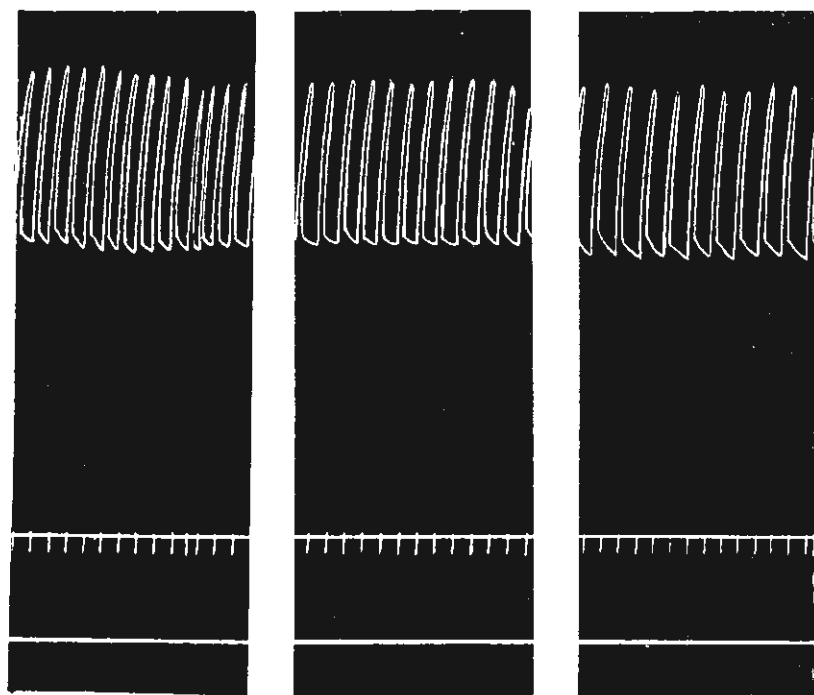


Fig. 10.—Antes y después de hacer obrar la plasmoquina en concentraciones sucesivamente de 1: 8000 y 1: 4000 sobre la aurícula aislada de la tortuga.

valo R-R' y en 14.9% el P-R) que para la atebrina a la dosis de 0 gr. 30 aumentó de 19.7 y 10.1% resp.) y que para la plasmoquina a la dosis de 0 gr. 03 (13.2 y 5.8%).

SEGUNDO.—Los estudios electrocardiográficos en perros dieron los siguientes resultados: La plasmoquina administrada a la dosis de un centigramo por cada tres kilos de peso no

provoca la muerte y su acción sobre el corazón consiste en disminución moderada de la frecuencia (de 160 a 150 por minuto) con tendencia al bloqueo del haz de His, especialmente de su rama derecha, manifestado por alargamiento del intervalo P-R, de 0"09 a 0"11 ó 0"12, y por predominio eléctrico del ventrículo izquierdo. La quinina a la dosis de tres centigramos por kilo de peso tiene ya una acción muy manifiesta sobre el cronotropismo y el dromotropismo. La frecuencia se reduce v. g. de 180 a 133 y el

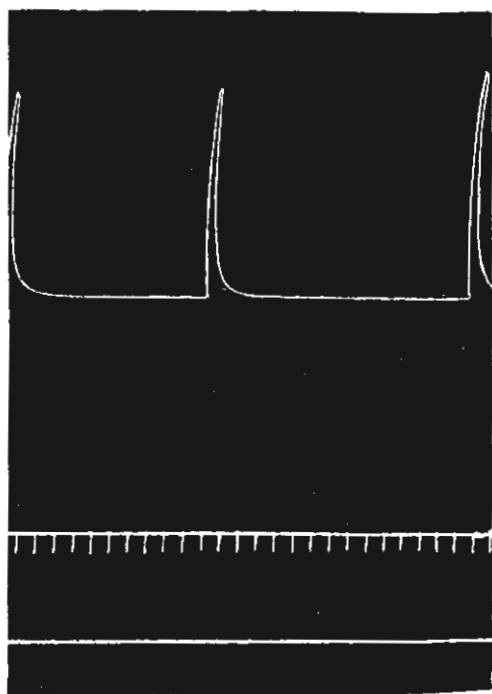


Fig. 10-bis.—Continuación de la gráfica anterior empleando la plazmoquina a la concentración de 1: 2000.

intervalo P-R se alarga de 0"09 a 0"13 ó 0"14. A la dosis de seis centigramos estos fenómenos son muy acentuados y el bloqueo se realiza electivamente sobre una de las ramas del haz de His dando curvas de predominio o se hace más acentuada esta electividad dando curvas de hemigrama y sobreviene la arritmia. En algún perro bastó la concentración de cuatro a cinco centigramos por kilo de peso para determinar la muerte por fibrila-

ción auricular. A la dosis de nueve centigramos por kilo de peso se obtiene siempre la muerte por fibrilación auricular, sucediéndose sucesivamente curvas ventriculares de predominio, hemigrana y complejo ventricular simple agónico con supresión de

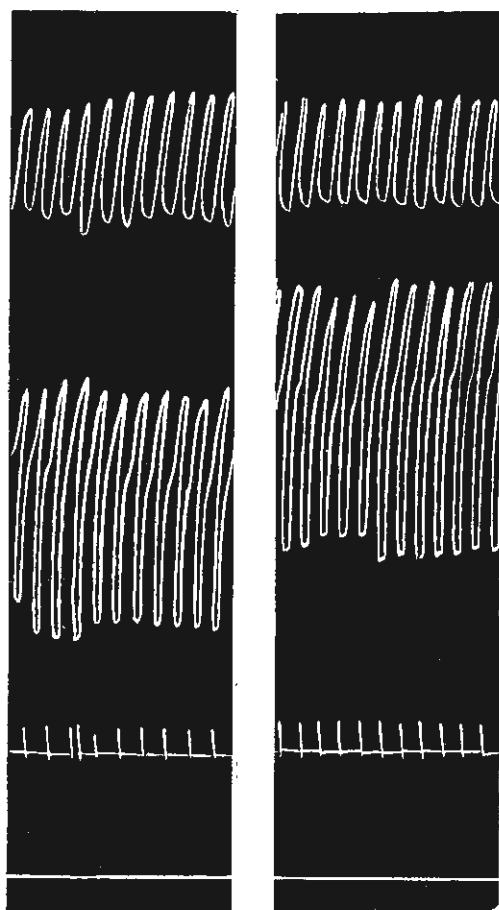


Fig. 11.—Corazón in situ de tortuga antes y después de la atebriana; dosis de 0.10 gr.

T. La atebriana a la dosis de un centigramo por cada dos kilos de peso no modifica considerablemente el cronotropismo ni el dromotropismo, pero provoca inversión de la onda T. A la dosis de un centigramo por kilo de peso provoca retardo bien señalado

de la frecuencia, con arritmia y acentuación de la negatividad de T. A la dosis de dos centigramos por kilo de peso provoca sucesivamente curva de predominio, hemigrama, fibrilación auricular y la muerte.

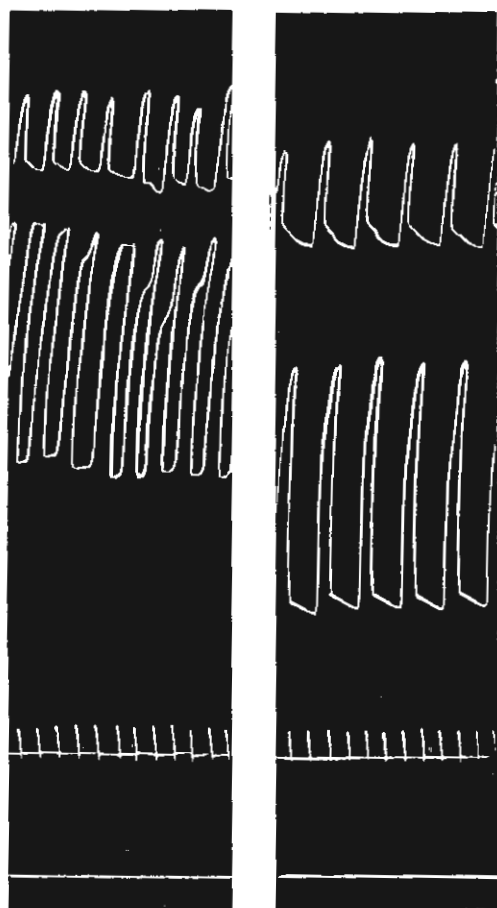


Fig. 11-bis.—Continuación de la gráfica anterior con dosis de 0.20 gr. y 0.30 gr.

TERCERO.—El estudio de estas sustancias en el corazón “in situ” de la tortuga demuestra acción cronotrópica e inotrópica negativas bien marcadas con la quinina, acción cronotrópica negativa moderada e inotrópica nula para la atebрина y acción

cronotrópica negativa muy acentuada para la plasmoquina. En otros términos, la quinina obra tanto sobre la contractilidad como sobre la frecuencia, mientras que la acción de la atebrina y la plasmoquina parecen llevarse sólo sobre la frecuencia, en el corazón "in situ" de la tortuga.

CUARTO.—La concentración mínima capaz de hacer cesar el automatismo de la aurícula aislada de la tortuga es de 1 por 2,000 para la plasmoquina, de 1 por 500 para la atebrina y de 1 por 300 para la quinina. Estos valores que aquí señalamos son

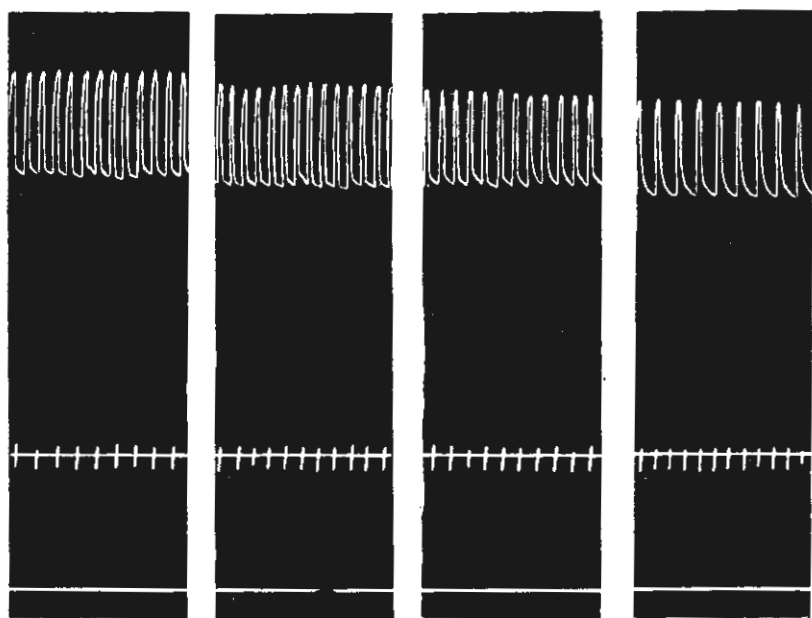


Fig. 12.—Acción de la atebrina a las concentraciones de 1: 4000, 1: 2000, 1: 000 sobre la aurícula aislada de la tortuga.

un tanto esquemáticos pues la vitalidad de todas las aurículas de tortuga no es igual. La acción de la plasmoquina es manifiesta ya a la concentración de 1 por 8,000; la de la atebrina ya al 1 por 4,000, mientras la de la quinina no es aún muy aparente al 1 por 2,000.

De las conclusiones anteriores, derivadas rigurosamente de los hechos, pueden hacerse las siguientes consideraciones de gran interés para la terapéutica:

(1).—A las dosis corrientemente usadas de 1 gr. 5 para la quinina, 0 gr. 30 para la atebrina y 0 gr. 03 para la plasmoquina, en curas de corta duración, la acción de estas sustancias sobre el aparato cardiovascular es ligera; pero digna de ser tomada en cuenta con todos sus caracteres en la administración de estas sustancias a palúdicos enfermos del aparato cardiovascular, o que hayan presentado trastornos funcionales de este aparato.

(2).—De los estudios experimentales en perros resulta que la administración de dosis ya de tres centigramos por kilo de pe-

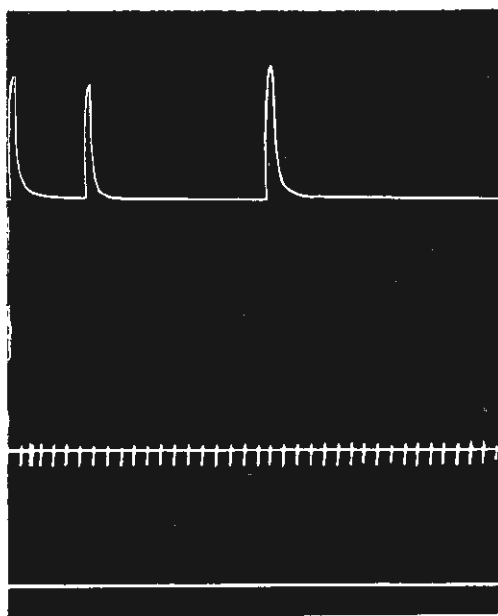


Fig. 12-bis.—Continuación de la gráfica anterior. Dosis atebrina, 1: 500.

so para la quinina y de un centigramo para la atebrina o de un centigramo por cada tres o cuatro kilos de peso para la plasmoquina, tienen ya acción bien manifiesta sobre el corazón. Esto debe tenerse presente en la administración por vía intravenosa, tal como son usadas la quinina o la atebrina en el tratamiento del acceso pernicioso. En estos casos y similares debe aconsejarse el sustituir la práctica agresiva de la inyección única de una dosis fuerte de 0 gr. 50 a 1 gr. de quinina ó 0 gr. 30 a 0 gr. 60 de

atebrina por la más prudente de dosis sucesivas de 0 gr. 10 de atebrina ó 0 gr. 25 de quinina hasta yugular el acceso.

(3).—Es difícil formular la equivalencia de toxicidad sobre el corazón de la quinina, la plasmokuina y la atebrina, cuanto que difieren los resultados en el hombre, el perro y la tortuga y en el primero no pueden ser estudiadas en dosis elevadas. Los estudios electrocardiográficos al demostrarnos la negativización de T bajo la acción de la atebrina y la tendencia más acentuada al predominio en una de las ramas del bloqueo de la conducción para el caso de la plasmokuina, complican el problema y hacen fútil toda comparación puramente cuantitativa, en cuanto que la acción de estas sustancias, más que diferente en grado, es distinta en su naturaleza, según los caracteres y dosificaciones indicadas en el texto de este trabajo.

Réstanos ahora sólo expresar el deseo de que la divulgación de estos sencillos pero desinteresados estudios experimentales sea de utilidad para los médicos y los enfermos, en la aplicación de la terapéutica antimalárica.

BIBLIOGRAFIA.

- (1).—H. HORLEIN.—Medicina y Química. t. I.
- (2).—NOVET, RENOIT et ATMANN.—Bull. de la Soc. de Path. Exotique. 1934. t. 27. n. 8. - 729
- (3).—KIKUTH.—Deutsche Mediz. Wochenschr. 1932. 15. p. 530.
- (4).—ROW, DALAL and GOLLERKERI.—Trans of the Roy. Soc. of Trop. Med. And. Hyg. v. XXVI. n. 5. p. 469. 1933.
- (5).—CHOPRA and DAS GUPTA.—The Indian Med. Gaz. 1933. Sept. v. LXVIII, n. 9. p. 493.
- (6).—HUGUENIN ALCAY ET MARILL.—L'Algérie Medicale. 1934. p. 400.
- (7).—ABDUL WAHED.—Ind. Med. Gaz. 1934. n. 9. p. 509.
- (8).—WINCKEL.—Ned. Tijd. v. Genesesk. n. 39. p. 4455.
- (9).—JAMES, NICOL AND SHUTE.—The Lancet. 1931. n. 5633 p. 341.
- (10).—H. SWELLENGREBEL and A. de BUCK.—Proc. of the Roy Aca. of Sciences of Amsterdam. 1931. t. 34. p. 1216.
- (11).—KINGSBURP and RUSSEL AMIES.—Bull. of the Inst. f. Med. Res. Fed. Malay States. n. 3. 1931

- (12).—BARBER, RICE and BROWN.—Amer. Publ. Hygiene. 19. 1932. v. 15. n. 3. p. 601-633.
- (13).—E. I. BENARROCH.—El nuevo diario. 1931. n. 6559.
- (14).—GANGULY.—Conferencia pronunciada en el Carmichael College en la India.
- (15).—HECHT.—Pharmakologisches uber Atebrin. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. t. 170. n. s. 2/3.
- (16).—EICHHOLTZ.—Supl. al Arch. f. Schiffs. u. Tropennyg. 1927. n. 21. t. 1 p. 89.

SUMMARY.

The farmacological action of the main antimalarial drugs upon heart was experimentally investigated in man and in dog by the authors of this paper.

The methods employed were:

FIRST.—In eight normal men, electrocardiographic records were taken before and after the daily ingestion (during five days) of the usual therapeutic dosis of each antimalarial drug (1 gr. 5 for quinin, 0 gr. 30 for atebtrin and 0.03 for plasmochin).

SECOND.—Electrocardiogramm was recorded in dogs before and after endovenous injection of each antimalarial drug in gradually rising dosis, till to provoke death.

THIRD.—The mechanical auricular and ventricular records of the heart of the turtle were taken before and after the administration of each antimalarial drug.

FOURTH.—The automatism of the isolated auricle of the turtle was studied with the aim of fixing de minimal concentration of each drug able to produce a marked action on heart rythm and the minimal concentration of each drug able to stop the automatism of the isolated auricle of the turtle.

The results of these investigation were:

FIRST.—Quinin, atebtrin or plasmochin, to the usual therapeutic doses have but little action upon heart rythm in man, provoking only slight negative chronotropic and dromotropic action.

SECOND.—Plasmochin, when intravenously injected to dogs to the dosis of a centigram by three kilos weight induces moderate slowing of the rate of contraction of the heart with delayed conductivity, sometimes with incomplete bundle-branch block. Quinin, to the dosis of three centigramms by kilo weight, induces marked slowing of the heart with delayed conductivity. Incomplete heart-block or branch block are often induced by quinin to the dosis of six centigramms by kilo weight. Auricular fibrillation with complete branch block and finally death are induced to the dog by intravenous injection of nine centigramms of quinin by each kilo weight. Atebrin, to the dosis of a centigramm by two kilos weight only slight influence has upon heart rythm. Ocasionally there is T-wave negativation. A definite slowing of heart rate with delayed conductivity and troubles of the rythm are induced by intravenous injection to the dog of a centigramm of atebtrin by each kilo weight. Atebrin provokes death to the dog (throughout auricular fibrillation and branch-block) when intravenously injected to the dosis of two centigramms by kilo weight.

THIRD.—A marked slowing of heart rate with diminished force of contraction is seen by the administration of each of the studied antimalarial drugs to the turtle's heart "in situ". The action of plasmochin and of atebirin was mainly chronotropic.

FOURTH.—The minimal concentration able to induce marked changes in the automatism of the isolated auricle of the turtle was 1: 800 for plasmochin, 1: 4000 for atebirin and 1: 3000 or 1: 2000 for quinin. The minimal concentration of each drug able to stop the automatism of the isolated auricle of the turtle was 1: 2000 for plasmochin, 1: 500 for atebirin and 1: 3000 for quinin.