

166

615.5 C003

Contribución al Estudio
de la
Terapéutica Quinidínica

Carolina Tremari Blanno

México
1950





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA
UNIVERSIDAD FEMENINA

TESIS

que presenta en su exámen profesional
de

Químico-Farmacéutico-Biólogo

CAROLINA TREMARI BLANNO

México, D. F.

1950



QUIMICA

13 July. d. d. t.

Dejo en este punto un testimonio de gratitud para el Instituto Nacional de Cardiología donde realice el presente trabajo. Muy especialmente para los Sres. Jefes de los Departamentos de Química y de Electrocardiografía y para el Sr. Dr. Teodoro Chantman a quien debo una aportación muy valiosa que constituye seguramente la parte más interesante de esta tesis.

C. T.

A la memoria da mi padre

A mi madre con cariño

A mis hermanos

CAPITULO I

INTRODUCCION

La quinidina, medicamento muy útil en la terapéutica cardiovascular, ha sido poco y mal usada, debido tanto a insuficiente conocimiento farmacológico de la misma, cuanto a temor a fenómenos de intolerancia o a otros accidentes relatados en la literatura médica. No obstante, son ya numerosos los trabajos publicados sobre este fármaco; algunos de ellos con carácter monográfico.

Las páginas siguientes se refieren a un nuevo conocimiento en la modalidad de empleo de dicho producto; a una modesta innovación terapéutica que puede contribuir a esclarecer el modo de actuar de algunos medicamentos.

Múltiples ejemplos nos señalan que no se necesita concentración hemática constante para obtener respuesta útil, y, por otro lado, que no es necesario para obtenerla constante concentración hemática, administrar un producto con intervalos cuya amplitud quede señalada por el momento de máxima concentración de la dosis única.

En vista de que las curvas, ya publicadas por otros autores, de eliminación de una dosis única, comprendían doce horas (de modo similar a la eliminación de dosis única de ácido acetil salicílico) se decidió, previa corroboración de la curva de eliminación de la dosis única en animales, administrar el producto cada doce horas para lo cual se escogieron al azar enfermos con fibrilación o "flutter" auriculares, algunos con fondo reumático y otros con arterioesclerosis o cardioangioesclerosis; entre ellos, algunos no habían recibido nunca tratamiento quinidínico, y otros lo habían recibido sin éxito.

En las investigaciones se utilizaron cinco perros (para el estudio de la morfología de las curvas de eliminación de las dosis única y múltiple) y diez personas enfermas con fibrilación auricular.

CAPITULO I

INTRODUCCION

La quinidina, medicamento muy útil en la terapéutica cardiovascular, ha sido poco y mal usada, debido tanto a insuficiente conocimiento farmacológico de la misma, cuanto a temor a fenómenos de intolerancia o a otros accidentes relatados en la literatura médica. No obstante, son ya numerosos los trabajos publicados sobre este fármaco; algunos de ellos con carácter monográfico.

Las páginas siguientes se refieren a un nuevo conocimiento en la modalidad de empleo de dicho producto; a una modesta innovación terapéutica que puede contribuir a esclarecer el modo de actuar de algunos medicamentos.

Múltiples ejemplos nos señalan que no se necesita concentración hemática constante para obtener respuesta útil, y, por otro lado, que no es necesario para obtener una constante concentración hemática, administrar un producto con intervalos cuya amplitud quede señalada por el momento de máxima concentración de la dosis única.

En vista de que las curvas, ya publicadas por otros autores, de eliminación de una dosis única, comprendían doce horas (de modo similar a la eliminación de dosis única de ácido acetil salicílico) se decidió, previa corroboración de la curva de eliminación de la dosis única en animales, administrar el producto cada doce horas para lo cual se escogieron al azar enfermos con fibrilación o "flutter" auriculares, algunos con fondo reumático y otros con arterioesclerosis o cardioangioesclerosis; entre ellos, algunos no habían recibido nunca tratamiento quinidínico, y otros lo habían recibido sin éxito.

En las investigaciones se utilizaron cinco perros (para el estudio de la morfología de las curvas de eliminación de las dosis única y múltiple) y diez personas enfermas con fibrilación auricular.

CAPITULO II

MATERIAL Y METODO EMPLEADOS

Para la dosificación de la quinidina en la sangre se utilizó el método de BRODIE y (IDENFRIEND), que a continuación se describe y en el cual las proteínas del plasma son precipitadas por ácido metafosforico y la concentración de quinidina es determinada en el líquido libre de proteínas por la medida de intensidad de fluorescencia.

REACTIVOS:

- Acido metafosforico al 20%.
- Solucion tipo de quinidina. Disolver 120.7 mgs. de sulfato de quinidina ($C_{20}H_{27}O_6N_3$) \cdot $H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ en una pequeña cantidad de ácido sulfúrico 0.1 N y aforar a un litro con el mismo ácido. Es bastante estable esta solución en el refrigerador y en frasco obscuro.

APARATOS:

Fluorometro. Se utilizó el Coleman dada la alta calidad del instrumento. Siguiendo las indicaciones de Brodie y Udenfriend se utilizó el filtro BIS entre la lámpara y la muestra problema cuando la concentración de quinidina era menor de 0.03 mgs. por litro y el BI cuando la concentración era más alta. Entre lámpara y la fotocélula del filtro PCI.

PROCEDIMIENTO:

Mezclar una parte de plasma problema con 39 partes de agua, y 10 de ácido metafosforico, que son agregados agitando vigorosamente. Tras un cuarto de hora de reposo se centrifuga a alta velocidad, durante 10 minutos. El líquido sobrenadante se vierte en la cubeta del fluorómetro para su comparación con una muestra valorada. Esta es hecha en un filtrado libre de proteínas por la adición de 0.5 c.c. de solución tipo de quinidina a 10 c.c. de filtrado. Otra porción de 10 c.c. del filtrado, libre de proteínas y libre de quinidina, sirve para marcar el cero en el instrumento. Se compara el desconocido con el "tipo" preparado, usando los filtros ya designados.

CALCULOS:

$$\frac{L.P. - I}{I.T. - 2I} \times 50 = \text{mgs. de quinidina por litro de plasma.}$$

L. P. Lectura problema.

I. T. Lectura tipo.

ADMINISTRACION DE LA QUINIDINA.

No se guardó proporción entre dosis y peso del sujeto de investigación. Las dosis administradas se valoraron en cifras absolutas. Las dosis múltiples se administraron con intervalos de doce horas. Las muestras de sangre se tomaron a intervalos diversos procurando que estos fuesen de cinco horas y de once horas cuarenta y cinco minutos, después de la dosis inmediata anterior con objeto de obtener la máxima y la mínima concentración entre cada dosis. No fue requisito indispensable que el sujeto estuviese en ayunas para hacer la toma de la sangre.

Se tomó especial empeño en la vigilancia de la administración de las dosis.

CAPITULO III

RESULTADOS PRACTICOS OBTENIDOS:

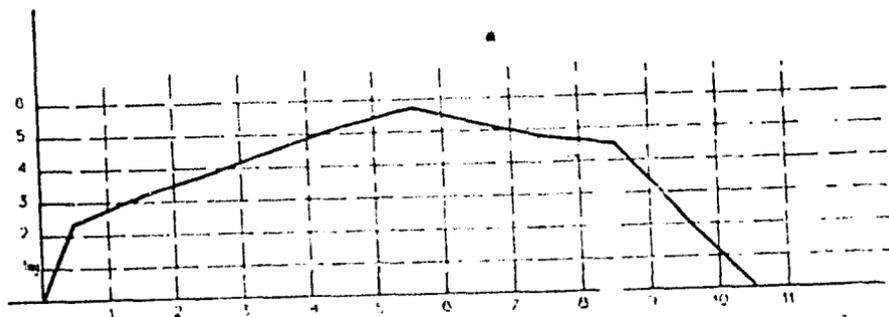
a) EN PERROS

b) EN PACIENTES CARDIACOS

Aún cuando son bien conocidas las curvas de eliminación de la quinidina, se estimó conveniente repetirlas en una serie de cinco animales con objeto de comparar la eficacia del método de dosificación utilizado con el empleado por otros autores a través de la comparación de la morfología de las curvas de ellos y las obtenidas en el presente estudio.

Perro No. 1.

Se administró dosis de 1 gramo, se hizo lectura de concentración cada hora. Se obtuvo una máxima concentración de 5.8 mqs. por litro a las 5.30 horas y desaparición total a las 10.30 horas.

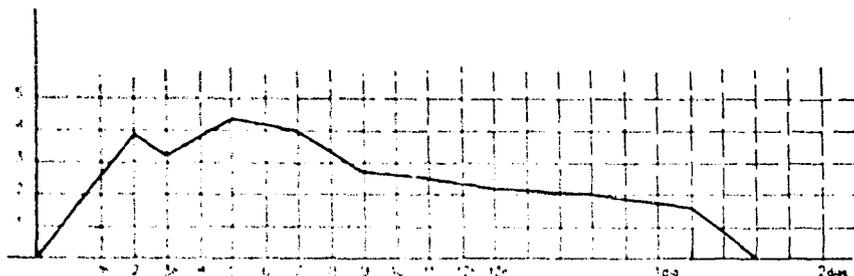


Gráfica No. 1.

Perro No. 2.

Dosis administrada 1.5 gramos. Lecturas tomadas cada dos horas. Máxima concentración a las cinco horas de 4.4 mqs. Desaparición total del producto a las 27 horas.

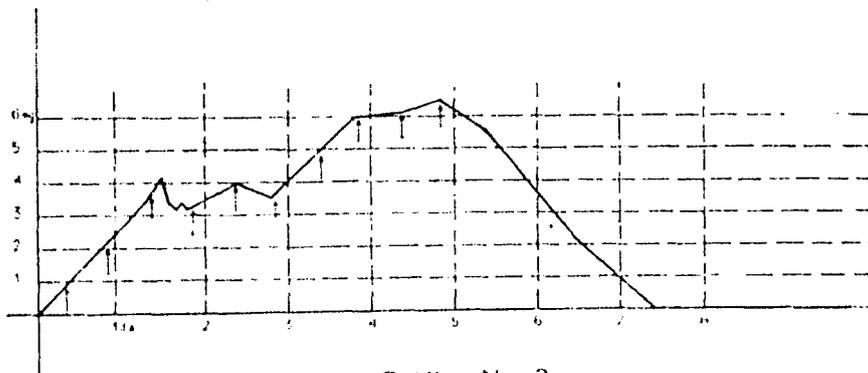
Presentó convulsiones, hemorragia sub-conjuntival, vómitos, disnea, taquicardia y escalofríos intensos.



Gráfica No. 2.

Perro No. 3.

Se le administró dosis múltiples con intervalos de 12 horas. La dosis inicial fue de 0.60 gr. y la dosis siguiente de 0.30 gr. El peso del perro era de 12 kilos. Durante el primer día se tomaron lecturas cada dos horas durante el 2o., 3o., 4o., 5o., 6o. y 7o. día, cada doce horas cuidando que la toma se hiciese a las 11.45 horas después de la dosis inmediata anterior. Después de la tercera dosis presentó escalofríos que desaparecieron a pesar de continuar la administración del producto. La última dosis se administró a las 116 horas momento en el cual se había obtenido la máxima concentración de 6.5 mgs. por litro. 13 horas después la concentración había descendido a 5.6 mgs.; 27 horas después la dosis había descendido a 2.2 mgs. y 24 horas después había desaparecido totalmente.

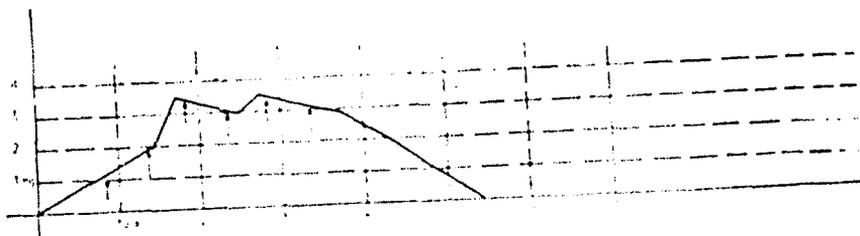


Gráfica No. 3.



Perro No. 4.

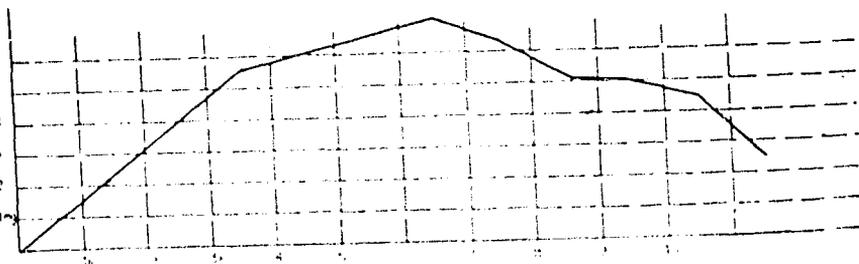
Se administro dosis multiples con una dosis inicial de 0.60 gr. y dosis sucesivas de 0.30 gr. cada doce horas. La concentracion entre muestra y muestra fue de 3.5 mqs., la que se mantuvo más o menos constante hasta las 91 horas en que por haberse presentado vomitos hubo que suspender la administracion del producto. La ultima dosis fue administrada a las 81 horas; a las 105 horas, o sea 24 horas despues de la última dosis la concentracion era de 1.9 mqs. La desaparicion total se produjo a las 130 horas de iniciada la administracion, 49 horas despues de la última dosis.



Gráfica No. 4.

Perro No. 5.

Dosis única de 1 gramo. Se tomaron muestras cada hora. Se obtuvo una máxima concentración de 7 mqs. a las seis horas treinta minutos. A las 24 horas se obtuvo una concentración de 3.5 mqs. o sea un 50% de la máxima concentración obtenida 17 horas 50 minutos antes.



Gráfica No. 5.

b) ESTUDIO EN PACIENTES CARDIACOS

Paciente No. 1. A. A.

Diagnostico.—Endomiocarditis reumatica del tipo de la doble lesion mitral y doble lesion aortica con cardiomegalia selectiva, hipertrofia ventricular derecha e izquierda. Crecimiento auricular izquierdo. Insuficiencia cardiaca. Fibrilacion auricular.

Cuando se hizo el estudio de esta enferma aún no se habia precisado metodo de dosificacion.

En septiembre 29 su electrocardiograma mostraba arritmia completa con fibrilo flutter con frecuencia ventricular alrededor de 65%. El dia 1o. de octubre se inicio la administracion de quinidina a razon de dos comprimidos de 0.20 gr. cada doce horas. Despues de la administracion de 0.20 gr., se encontro ritmo sinusal el 3 de octubre. Se suspendio la administracion del producto durante tres dias sin que reapareciera la fibrilacion. El 6 de octubre, y a modo preventivo, se reinicio el tratamiento a razon de 0.20 gr. cada doce horas y se sostuvo hasta el 15 de octubre fecha en que la enferma fué dada de alta en el Instituto.

En el electrocardiograma tomado el 11 de octubre se encontro ritmo sinusal con frecuencia ventricular de 60; P empastada y con muescas en "standard", difasismo amplio de PV.

En este caso se obtuvo buena respuesta a la terapéutica sin que se haya podido comprobar las cifras de hemo-concentración quinidínica.

Paciente No. 2. G. P.

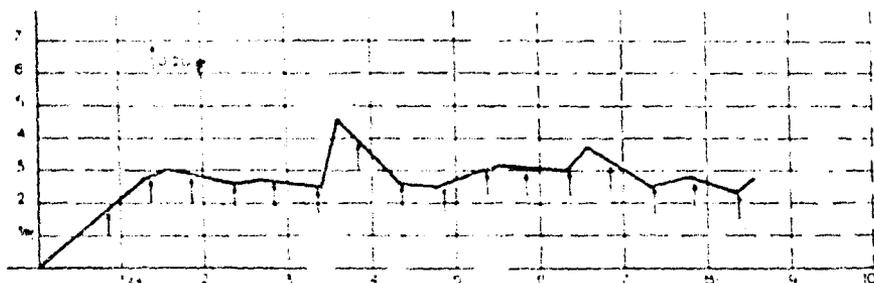
Diagnostico.—Endomiocarditis reumatica poco activa, tipo doble lesion mitral, con insuficiencia cardiaca Grado II y fibrilacion auricular. En este caso no se conoce la duracion exacta de la fibrilacion pero por la historia clinica cabe suponer que fué aproximadamente de tres meses.

En el trazo electrocardiográfico que se tomó en enero de 1948 existia ritmo sinusal con una P en DI empastada y bifida.

En el trazo electrocardiográfico tomado el 22 de diciembre de 1949 se observo un fibrilo flutter. El dia 14 de enero de 1950 se inicio tratamiento quinidinico a razon de 0.20 gr. cada doce horas. A las 48 horas se encontraron revoluciones cardiacas rítmicas con frecuencia de 80 por minuto. El 21 de enero, o sea 7 dias despues y sin haber modificado la dosis, se registro electrocardiográficamente y se encontro ritmo sinusal con una frecuencia de 60 por minuto y con ondas P

sumamente anormales. Cinco días después persistía el ritmo sinusal. En esas condiciones la paciente fué dada de alta. El 15 de marzo se tomó un nuevo trazo electrocardiográfico y se observó la reaparición de fibrilación auricular.

Durante todo el tratamiento la dosis administrada fué de 0.20 gr. cada doce horas. Salvo un pico de máxima concentración obtenida durante el tercer día del tratamiento y en el cual la dosis llegó a 4.6 mqs. la concentración se mantuvo en cifras aproximadamente de 3 mqs. por litro que en este caso bastaron para hacer pasar de fibrilación auricular a ritmo sinusal y mantenerla mientras se sostuvo la administración de la droga.



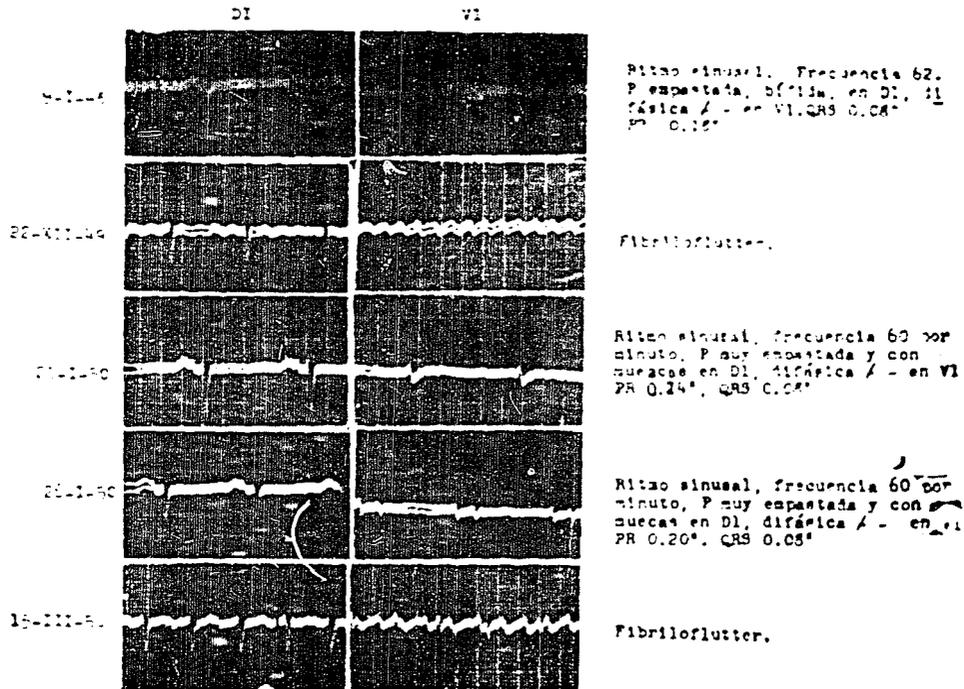
Grafica No. 6.

Paciente No. 3. F. B.

Diagnóstico.— Miocarditis activa, Valvulitis activa, Estenosis e insuficiencia mitral orgánicas, Insuficiencia tricuspídea, probablemente orgánica, Cardiomegalia global, IV, Gran hepatomegalia, Esplenomegalia discreta, Probable infarto pulmonar, Anemia hipocromica, Leucopenia, Insuficiencia cardíaca IV, Bloqueo A-V de primer grado, Bloqueo incompleto de rama derecha del Haz de His, Probable insuficiencia hepática, Padecimiento etiología reumática.

El estudio electrocardiográfico hecho en aquella época, proporcionó los siguientes datos:

Abril 12, 1949.— Ritmo sinusal, Frecuencia 92, PRO.19, QRS 0.10, AQRS 95, P empastada y con muescas en "standard" y potenciales, Difásica en VI S empastada sobre ventrículo izquierdo, SR en VI con deflexión intrínseca 0.08, Deflexión intrínseca en V6 de 0.045 -0.05 seg. El trazo sugiere lesiones miocárdicas auriculares, ventriculares y alrededor del nodo.— (Bloqueo A-V de primer grado), Hipertrofia-ventricular derecha (bloqueo incompleto de rama derecha) e hipertrofia



G.P. Gráfica No. 6

ventricular izquierda. El 11 de mayo se noto: Aumento de la frecuencia a 95 por minuto y aumento de las cubetas de RS-T sobre ventrículo izquierdo. El trazo sufiere igual que el anterior más acción diastólica. Persiste el ritmo sinusal. El 17 de mayo, o sea seis días después, se hizo el siguiente registro: ha aparecido fibrilación auricular con frecuencia ventricular alrededor de 60. Después se tomaron trazos repetidos en las siguientes fechas: 6 de julio, 14 de agosto, 22 de septiembre, 4 de octubre, en los cuales no se apreciaron cambios de importancia.

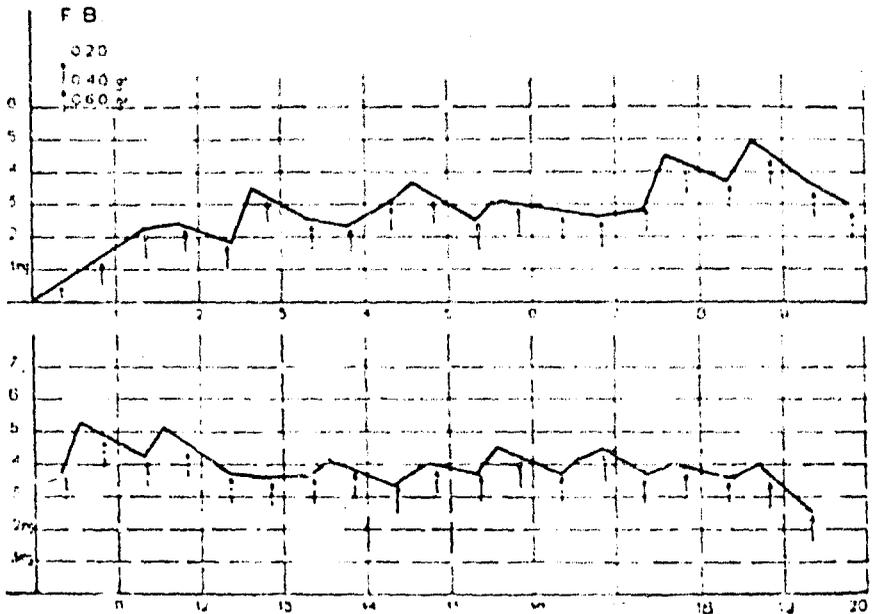
El día 12 de enero de este año, reiniciamos el tratamiento con quinidina a razón de 0.40 gr. cada doce horas. El día 22 del mismo mes se subió a 0.60 gr. cada doce horas. Con esta dosis se restableció un ritmo sinusal. El día 26 se tomó nuevo trazo electrocardiográfico en el cual se encontró lo siguiente: La fibrilación auricular desapareció. Las ondas P están profundamente alteradas, bifidas en D1 y D2, difásicas en VI. P1 de 0.16". La forma anormal de P1 hace suponer que el ritmo sinusal fácilmente sería reemplazado por fibrilación auricular. El primero de febrero se disminuyó la dosis a 0.40 gr. cada doce horas. En febrero 10 se disminuyó a 0.20 gr. y en marzo 4 se suspendió totalmente la administración del producto. Durante todo este tiempo se mantuvo el ritmo sinusal.

De entonces a la fecha ha persistido el ritmo sinusal. Su último electrocardiográfico arroja los siguientes datos: El día 30 de enero se tomó un trazo electrocardiográfico en el cual apareció bigeminismo. Durante esta época el único producto que la paciente tomó fué qui idina, por lo que esto adquiere interés desde el punto de vista electrocardiográfico. Desde el punto de vista del presente trabajo es de interés únicamente la posibilidad de que en el curso del tratamiento quinidínico, puedan aparecer extrasistoles bigeminadas, similares en mucho al bigeminismo digitalico.

La dosis total de quinidina administrada, en un periodo de 46 días fue de 31.4 gr.

Durante todo el curso del tratamiento no hubo intolerancia al medicamento.

El estudio de la concentración hemática de la quinidina, nos permitió construir una grafica con las siguientes características: Desde el segundo día se obtuvo una concentración de 3.5 mqs. por litro que se mantuvo constante hasta el séptimo día en que al subir la dosis a 0.60 gr. se elevó a cifras promedio de 4.50 mqs. con máximos de 5.3 mqs. para descender posteriormente a dosis promedio de 4 mqs.



Grafica No. 7.

Paciente No. 4, R M G.

Diagnóstico. Endomiocarditis reumática activa. Mitrotricuspi-dea e insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular.

El 3 de noviembre de 1945 se tomó un trazo electrocardiográfico en el cual se observó ritmo sinusal. El siguiente trazo registrado corresponde al 15 de marzo de 1949; en él se registró una fibrilación auricular que persistía el 26 de enero de 1950. El primero de febrero del mismo año pasó a ritmo sinusal en el cual se mantuvo mientras se sostuvo la administración del medicamento. Una nueva administración del producto hizo desaparecer nuevamente la fibrilación.

Durante los dos primeros días la administración fue regular y fue durante estos días que se alcanzó la máxima concentración de 4.4 mgs. por litro.

La curva bajó a cero y se reinició la administración a razón de 0.20 gr. cada doce horas y se obtuvo una meseta de concentración de

12-1-60



Ritmo sinusal, frecuencia 75.
QRS normal y rítmico.

17-1-60



Fibrilación auricular con frecuencia ventricular alrededor de 100 por minuto.

24-1-60



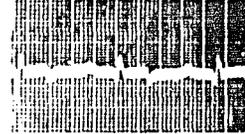
Bata acción quinidínica. Persiste la fibrilación auricular. QRS se ha ensanchado a $0.12''$. Frecuencia 100 por minuto, aproximadamente.

26-1-60



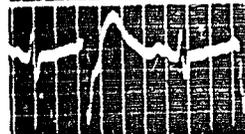
Reaparece ritmo sinusal. P profundamente alterada. QRS de $0.12''$. QT-VH de $4.0.14''$. Frecuencia de 80 por minuto.

30-1-60



Persiste el ritmo sinusal.

30-1-60



Algorritmo por acción quinidínica.

1-2-60

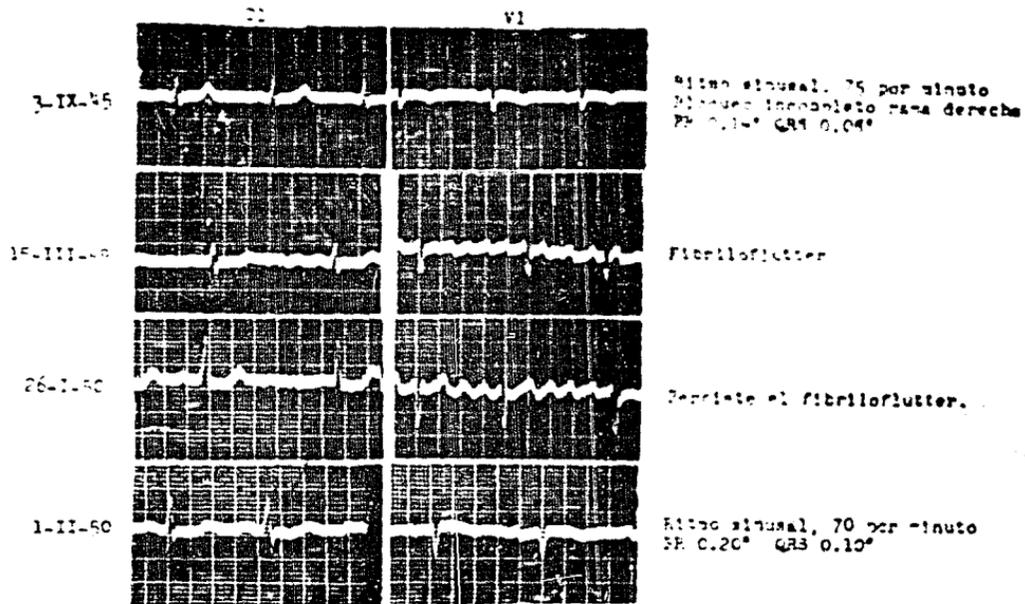


Persiste el ritmo sinusal, sin quinidina, con QRS y QT-VH persistentemente alargados.

17-2-60



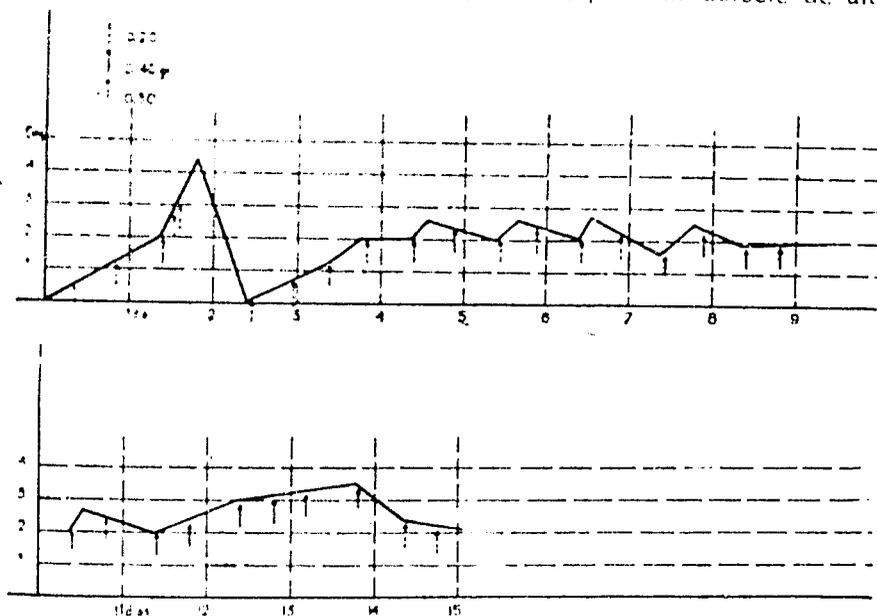
Reaparece la fibrilación auricular.



R.M.G. Gráfica No. 8

aproximadamente 2.11 mgs. por litro. Se obtuvo retorno a ritmo sinusal al tercer día después de haber administrado un gramo en total, y se mantuvo. A partir del undécimo día se administraron 0.40 gr. por haber retornado la fibrilación lo que hizo desaparecer la arritmia. Esto estaría de acuerdo con lo que informa Gold acerca de la necesidad de mantener una dosis de sostenimiento mayor que la que se necesitó para reducir la arritmia. Posteriormente, y ya en su domicilio, la enferma disminuyó sus dosis a medio comprimido diariamente con lo que reapareció la fibrilación, se le volvió a administrar quinidina a razón de 0.40 gr. cada doce horas y se encontró que a las 48 horas había reaparecido el ritmo sinusal.

Este es el caso más aparatoso de la serie ya que durante un año cuando menos, estuvo fibrilando y con toda su sintomatología clínica girando alrededor de esta fibrilación. El paso a ritmo sinusal mejoró notablemente el estado general e hizo desaparecer las molestias y sintomatología cardio-vascular al grado de permitir dársele de alta.



Gráfica No. 8.

Paciente No. 5 L. C. I.

Este caso ofrece problemas diagnósticos, que esta tesis no se propone resolver. Se trata de una endomiocarditis reumática con doble lesión mitral y doble lesión tricuspídea de predominio estenosis. A raíz de un anjocardiograma apareció "fluter" auricular el cual persistió desde el 2 de marzo de 1946 hasta el 2 de febrero de 1950, en que reapareció ritmo sinusal bajo tratamiento quinidínico.

En el electrocardiograma que se tomó a su ingreso se encontró ritmo sinusal, sugerencia de lesiones miocárdicas auriculares y ventriculares, crecimiento auricular derecho, hipertrofia ventricular derecha, isquemia anterior extensa, que puede corresponder a una pericarditis y rotación acentuada del corazón en sentido de las manecillas de un reloj, sobre el eje longitudinal.

El 25 de enero se le comenzó a administrar 0.40 gr. cada doce horas, dosis que se disminuyó a 0.20 gr. al día siguiente y se sostuvo hasta el día 30 en que se comenzaron a administrar 0.40 gr. cada doce horas hasta el día 4 de febrero. Se administraron 0.20 gr. cada doce horas los días 5, 6 y 7 de febrero. A partir del día 8 y hasta el 10 inclusive, se volvió a la dosis de 0.40 gr. cada doce horas.

Las dosis fueron caprichosas en cuanto a la cantidad administrada, nunca menor de 0.20 gr. ni mayor de 0.40 gr. cada doce horas. El plazo entre dosis y dosis siempre fue constante. El trazo electrocardiográfico del 2 de febrero, mostró reaparición del ritmo sinusal, con la siguiente interpretación: "ha aparecido ritmo sinusal con P-R de 0.21 seg. y las ondas T son aún más redondeadas con QI de 0.46" (VM igual a 0.10") lo que sugiere una acción quinidínica aún más acentuada."

Una vez apareció el ritmo sinusal y durante días más, se continuó la administración de quinidina, la cual fue suspendida basándose en la lección aprendida de el caso No. 1.

Con la suspensión del producto reapareció fluter auricular. Se volvió a administrar quinidina reapareciendo ritmo sinusal. A partir del primero de marzo y habiendo suspendido la quinidina, se volvió a instalar fluter del cual no ha sido posible en intentos sucesivos sacar a nuestra enferma, salvo en forma momentánea, según se desprende de la interpretación de una serie de trazos tomados en los

primeros días de abril. Estuvo recibiendo desde el 28 de marzo hasta el 5 de abril un comprimido cada doce horas, o sea 0.20 gr. La interpretación de cuatro trazos tomados en forma sucesiva fué:

Trazo a). "Flutter" auricular con frecuencia de ondas P de 187; frecuencia ventricular de 105.90 (algo arritmico) pro-bloqueo aproximado 2 x 1; T negativa. Coronaria, en V6.

Trazo b).- Persiste el "flutter" auricular, sin cambios.

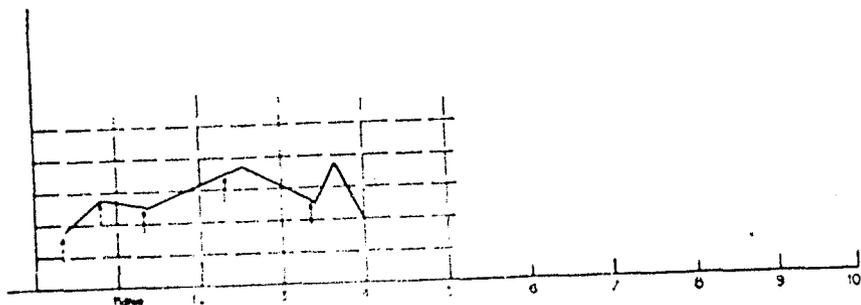
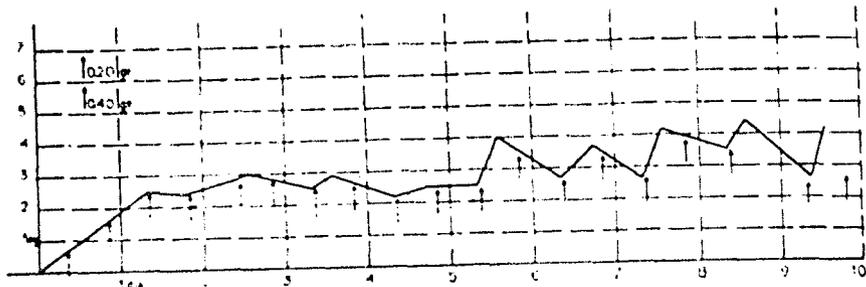
Trazo c).- Persiste el "flutter" auricular, la frecuencia ventricular disminuyó a 85.

Trazo d). Reapareció el ritmo sinusal, con frecuencia de 75; P R 0.20" QRS 0.09", QI VM = 0.05", AQRS = 90°. P empastada y con muescas en "standard," P1 de 0.13". Difásica - en V1 y V2. Complejo en V1. T negativa en V1 a V3; desapareció la T negativa en V6; en trazo sugiere lesiones miocárdicas auriculares y ventriculares. Hipertrofia auricular izquierda. Bloqueo incompleto de rama derecha del Haz de His e hipertrofia ventricular derecha con insuficiencia energética.

El ritmo sinusal a que hace referencia la última interpretación electrocardiográfica, no persistió después de la suspensión de la quinidina.

El caso es ilustrativo por la acción de la quinidina sobre un flutter, porque ha sido posible en diversas ocasiones, y siempre con dosis relativamente bajas, pasar a ritmo sinusal. En ocasiones y sin saber la razón exacta, ha sido más difícil pasar a ritmo sinusal y en contra de lo visto en el caso No. 1, se ha necesitado mantener el producto para sostener el ritmo.

Se siguió método similar al caso No. 1. Se comenzó con dosis de 0.20 gr. por kilogramo de peso en 24 horas y se obtuvo una concentración máxima de 3 mgs. por litro. Al subir la dosis a 0.40 de quinidina por kilogramo de peso, en 24 horas se alcanzó una concentración máxima de 4.37 mgs. por litro. Se pueden observar con claridad dos tipos de mesetas correspondientes a los dos tipos de dosis administradas. La dosis máxima de 4.37 se obtuvo a las seis horas de la dosis anterior. Nunca se observaron bajas importantes de concentración, ni cuando la muestra se tomó 11 horas 45 minutos después de la dosis anterior.



Gráfica No. 9

Paciente No. 6. E. M.

Diagnóstico.—Endomiocarditis reumática activa con doble lesión mitral e insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

Se administró el producto durante cuatro días y medio a razón de 0.20 gr. con lo que se alcanzaron concentraciones promedio de 2.12 mqs. A la mitad del cuarto día la paciente falleció en forma repentina.

DI

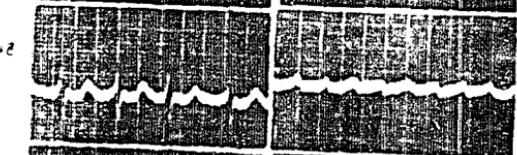
VI

7-VII-48



Ritmo sinusal. Frecuencia 85 por minuto. P 0.11° en DI. Difásica / y en VI QRS 0.05°

15-VII-48



Fibrilloflutter. Frecuencia aproximadamente 140 por minuto.

30-X-48



Fibrilloflutter. Frecuencia aproximadamente 60 por minuto.

8-I.



Ritmo sinusal. PR 0.20°. QRS de 0.05°.

17-II-50

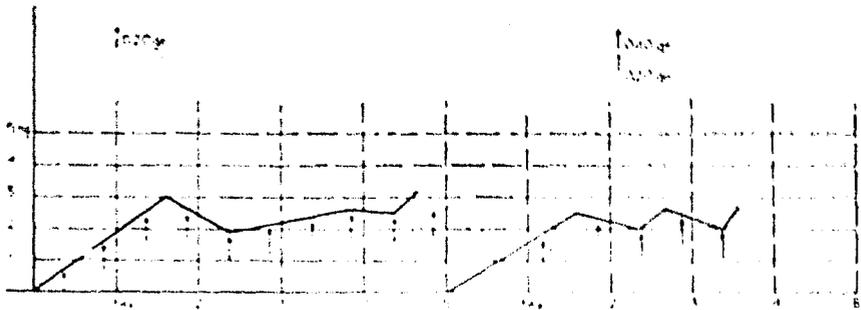


Ritmo sinusal. P espantada y con tuerucas. Frecuencia 75 por minuto. PR de 0.21°. QRS 0.02°.

3-IV-50



Fibrilación auricular.



Gráficoos 10 y 11

Paciente No. 7 M. de J. C.

Diagnostico.--Miocarditis y valvulitis poco activas, Insuficiencia y estenosis mitral orgánicas, Insuficiencia cardiaca IV D, Fibrilación auricular, Endomiocarditis reumática con doble lesión mitral.

Se administro el producto durante tres días y medio a razón de 0.20 gramos cada doce horas con una concentración promedio de 1.83 mgs. Se suspendió la administración del medicamento durante el día por intolerancia.

Paciente No. 8 G. D.

Diagnostico.-- Endomiocarditis, reumáticaal poco activa, Tipo doble lesión mitral con fibrilación auricular, Insuficiencia cardiaca I y cardiomegalia II.

Se administro durante un primer periodo 0.20 gr. cada doce horas, con concentración promedio 1.41. Se reinicio a razón de 0.20 gr. dura te tres días con lo que se alcanzó una concentración de 2.9 mgs. habiendo necesidad de suspender por intolerancia.

CAPÍTULO IV

DISCUSION Y CONCLUSIONES

No se buscó con este estudio (que se considera preliminar), hacer un estudio de la absorción intestinal de la amida o de corroborar los datos de la absorción de la redicha.

Queda por a dar se potentes concentraciones constantes en sangre, para potentes efectos terapéuticos, pretendi demostrar que haya concentraciones de base y como muestra de la amida con intervalos de 12 horas.

Queda este modo de administración lo cual favorece ventajas que la facilidad de la administración a la práctica farmacológica.

El estudio de los casos graves, los de los casos se dieron dosis única y tres dosis sucesivas, quedando este modo de pensar y por ello se decidió hacer la administración en pacientes con fibrilación auricular.

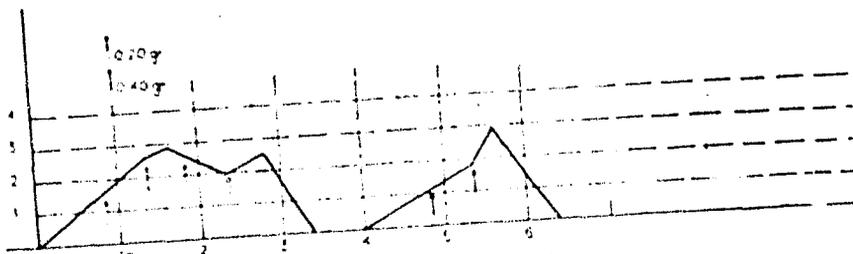
En los casos graves se administró a las 08:00 hrs. se obtuvieron concentraciones similares durante de amida y pero únicamente en uno caso, a 0.17 se obtuvo amida y uno causal. En los casos en que se decidió se puede tener la interacción de la droga y otros medicamentos, se tuvieron resultados de la administración.

En el caso I.M. se le administró una dosis por paro cardíaco subro, queda a una de 0.17 y también se ve que en este hecho, y el exceso se haya producido el caso de fibrilación auricular causal, un cuando se está que había esta potencia de amida de 0.20 y con una concentración de 0.17 amida.

Las concentraciones medias de los casos graves en los cuales resultó útil el producto, fueron:

G. P.	1.69
F. B.	3.35
R. M. G.	2.11
L. C. F.	2.76

Concluyo el presente trabajo con las siguientes consideraciones:

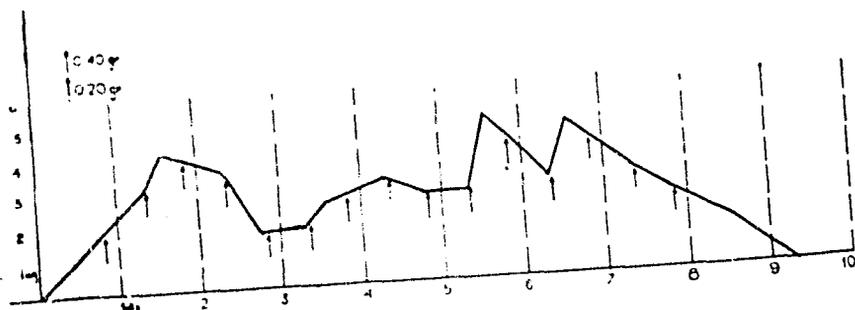


Gráfica No. 12

Paciente N.º 9. C. N. S. G.

Diagnostico.- Endomiocarditis r-umática tipo II. Lesi6n mitral evolucionando una cardiocangioesclerosis.

Se hizo la administraci6n del producto a raz6n de 0.40 gr. cada doce horas, con lo cual se obtuvo una m6xima concentraci6n de 5 mgs. por litro, con una concentraci6n promedio de 2.64 sin que se hubiera obtenido desaparici6n de la fibrilaci6n auricular.



Gráfica. No. 13

CAPÍTULO IV

DISCUSION Y CONCLUSIONES

No se buscó con este estudio (que se considera preliminar), hacer un estudio de la actividad farmacológica de la planta a lo largo de las horas de administración del producto.

Queda por a decirle potentes concentraciones constantes en sangre. Para potentes acción etimológica, pretendi demostrar que haya un efecto de la planta sobre el sistema de la circulación con intervenciones de los nervios.

Queda este estudio de la administración de la planta a través de las vías de la circulación y de la absorción de la planta farmacológica.

El estudio de la planta misma, por de los casos, se hicieron dosis única y tres dosis sucesivas. pretendi este modo de pensar y por ello se decidió hacer la administración de la planta con la dosis farmacológica.

En todos los casos, antes de administrar la planta, se obtuvieron concentraciones sanguíneas, mediante la muestra de la planta, pero únicamente en cinco casos. a 20% de la muestra anterior a la planta. En los casos de una y tres dosis, se puede ver que la actividad de la droga y dosis farmacológicas, y la muestra sanguínea de la administración.

En el caso I.M. se le a enferma que sufrió por paro cardíaco súbito, queda a toda se a la muestra sanguínea de la planta, y el exceso se haya producido el caso de fibrilación auricular, un cuando es una muestra de la muestra sanguínea de la planta, de 0.20% con una concentración de 1.17 mg.

Las concentraciones medias de los cinco casos en los cuales se muestra así el producto, fueron:

G. P.	1.69
F. B.	1.35
R. M. G.	1.11
L. C. F.	1.76

Concluyo el presente trabajo con las siguientes consideraciones:

BIBLIOGRAFIA

- 1.-- ASKEY, J.M.: Quinidine in the treatment of auricular fibrillation.
2. ALLEN, E.V., BARKER, N.W. and HINES, E.A.: Pheripheral Vascular Diseases. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1946, pp. 313-331
3. BRODIE, B.B. and GIDENRIEND, S.: The estimation of quinine in human plasma with a note on the estimation of quinidine. *J. Pharmacol & Exper. Therap.* 78: 154, 1943.
4. DEFLEVELE, A.J. and Poindexter, C.A.: Plasma concentration of quinidine with particular reference to therapeutically effective levels in two cases of paroxysmal nodal tachycardia. *Am. Heart J.* 32: 697, 1946.
5. EDGAR, A.L. and SOKOLOW, M.: Experiences with photofluorometric method of measuring quinidine concentration in blood and urine. In preparation
6. FERRIER, M.I., HARVERY, M.R., WERKO, I., DRESDALE, D.T., COURNAND, A. and RICHARDS, D.W.: Some effects of quinidine sulfate on the heart and circulation in man. *Am. Heart J.* 36: 816, 1948.
7. BOODMAN, L. and Gilman A.: *Pharmacology Basis of Therapeutics*. New York, The Macmillan Co. 1941.
8. HIATT, E.P.: Plasma concentration following the oral administration of single doses of the principal alkaloids of cinchona bark. *J. Pharmacol & Exper. Therap* 81: 160, 1944.
9. HIATT, E.P. Effects of repeated oral doses of quinine and quinidine in the blood pressure and renal circulation of dogs with experimental neurogenic hypertension. *Am. J. Physiol*, 155: 114, 1948.
10. KOHN, C.M., and Levine, S.A.: Evaluation of the use of quinidine in persistent auricular fibrillation. *Ann. Int. Med.* 8: 923, 1935.
11. KERR, W.J.: Use of quinidine in cardiac irregularities. *The Encyclopedia of Medicine, Surgery and Specialties*, Philadelphia, F.A. Davis Co., 1939, Pp. 922-943.
12. KATZ, L.N.: Quinidine. *J.A.M.A.* 1936: 1028, 1948.

No se encontró relación entre el peso del enfermo, dosis de quinidina administradas y concentración media obtenida.

No se encontró relación entre tiempos de dosis, tiempo de administración y rapidez en la respuesta terapéutica.

No se encontró relación entre la duración de la fibrilación, la cantidad empleada del medicamento y la rapidez de la acción terapéutica.

No se hizo estudio del tipo de cardiopatía que servía de fondo a la fibrilación y la respuesta a la quinidina, pero la impresión que deja el estudio realizado es de que responden más fácilmente las fibrilaciones en corazones en que las lesiones inflamatorias son discretas o nulas.

No se estudió un suficiente número de casos ni se hizo un estudio suficientemente prolongado de cada uno de ellos, pero del tipo de curva obtenido de cada caso se puede deducir que la administración del producto cada doce horas es ideal para sostener una concentración suficiente en sangre sin efectos progresivamente acumulativos y sin temor de intoxicación quinidínica.

Estimo que cuando se necesite una rápida acción se deberán administrar dosis importantes para obtener una concentración rápida, pero sobre esto no se ha hecho investigación ninguna. En cambio, cuando no se requiera una rápida quinidinización o para sostener una concentración constante de quinidina, creo que la administración del producto cada doce horas es conveniente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-- ASKEY, J.M.: Quinidine in the treatment of auricular fibrillation.
- 2.-- ALLEN, E.V. BARKER, N.W. and HINES, E.A.: Peripheral Vascular Diseases. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1946, pp. 313-331
- 3.-- BRODIE, B.B. and HINDENRIED, S.: The estimation of quinine in human plasma with a note on the estimation of quinidine. *J. Pharmacol & Exper. Therap.* 78: 154, 1943.
- 4.-- DEFFLEVEILL, A.L. and Poindexter, C.A.: Plasma concentration of quinidine with particular reference to therapeutically effective levels in two cases of paroxysmal nodal tachycardia. *Am. Heart J.* 32: 697, 1946.
- 5.-- EDGAR, A.L. and SOKOLOW, M.: Experiences with photofluorometric method of measuring quinidine concentration in blood and urine. In preparation
- 6.-- FERRIER, M.L., HARVERY, M.R., WERKO, I., DRESDALE, D.T., COURNAND, A. and RICHARDS, D.W.: Some effects of quinidine sulfate on the heart and circulation in man. *Am. Heart J.* 36: 816, 1948.
- 7.-- BOODMAN, L. and Gilman A.: *Pharmacology Basis of Therapeutics*. New York, The Macmillan Co. 1941.
- 8.-- HIATT, E.P.: Plasma concentration following the oral administration of single doses of the principal alkaloids of cinchona bark. *J. Pharmacol & Exper. Therap* 81: 160, 1944.
- 9.-- HIATT, E.P. Effects of repeated oral doses of quinine and quinidine in the blood pressure and renal circulation of dogs with experimental neurogenic hypertension. *Am. J. Physiol.* 155: 114, 1948.
- 10.-- KOHN, C.M., and Levine, S.A.: Evaluation of the use of quinidine in persistent auricular fibrillation. *Ann. Int. Med.* 8: 923, 1935.
- 11.-- KERR, W.J.: Use of quinidine in cardiac irregularities. *The Encyclopedia of Medicine, Surgery and Specialties*, Philadelphia, F.A. Davis Co., 1939, Pp. 922-943.
- 12.-- KATZ, L.N.: Quinidine. *J.A.M.A.* 1936: 1028, 1948.

13. a) KALAMANSOHN, R.W., and SAMPSON, J.J.: Studies of plasma quinidine content in relation to single dose administration toxic manifestations and therapeutic effect. *Am. J. Med.* 6: 393, 1949, (bst.).
14. LEWIS, L., DIXON, A., A.M. WEED, A.M., and HIESCU, C.C.: Observations upon the action of certain drugs upon fibrillation of the auricles. *Heart* 9: 207, 1922.
15. LINENTHAL, A. J., GILKIN, S., and PATTERSON, L. A. Fluorometric measurement of plasma quinidine and its correlation with cardiac effects in man. Abstracts of 39th Annual Meeting of Am. Soc. for Clin. Investigation, May, 1947.
16. MACMILLAN, R. L., and WEILAND, C. E.: Chronic auricular fibrillation. *J.A.M.A.* 136: 1026, 1946.
17. NUDELMAN, P. I., LEE, L. I., and HOWE, C. D.: Thrombopenic purpura following quinidine. *J. A. M. A.* 137: 1219, 1948.
18. SOKOLOW, A.: Quinidine in the treatment of benign auricular fibrillation with repeated attacks. *Am. Heart J.* 18: 497, 1939.
19. SAMPSON, J. J. and BINN, R., Jr.: Thrombopenic purpura following administration of quinidine sulfate. Personal Communication.
20. b) SOKOLOW, A. and EDAR, A. L.: Quantitative study of quinidine therapy. *Am. J. Med.* 6: 344, 1949, (x bvt.).
21. STURNICK, M. L., RISEMAN, J. L., and ISAAC, L. L.: Studies on the action of quinidine in man. *J.A.M.A.* 111: 917, 1943.
22. OPPENHEIMER, B. S., and MANN, H.: Results with quinidine in heart disease. *J.A.M.A.* 78: 1752, 1922.
23. PARKINSON, Jr., and Campbell, A.: Quinidine treatment of auricular fibrillation. *Quart. J. Med.* 22: 281, 1939.
24. PRINZMETAL, A.: Presented before the American Society for Clinical Investigation, May, 1949.
25. VIKO, L. E., MARVIN, H. A., and White P. D.: Clinical report on the use of quinidine sulfate. *Arch. Int. Med.* 31: 345, 1932.
26. WHITE P. D.: *Heart Disease*, ed. 3. New York, The Macmillan Co., 1944, Pp. 895-897.
27. WEGRIA, R., and BOYLE, M. N.: Correlation between the effect of quinidine sulfate on the heart and its concentration in the blood plasma. *Am. J. Med.* 3: 373, 1948.
28. WEISS, S., and HATCHER, R. A.: Studies on quinidine. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 30: 335, 1927.

INDICE

- I Introducción.
 - II Material y metodo empleados.
 - III Resultados prácticos obtenidos en:
 - a).—En perros normales.
 - b).—En pacientes cardíacos.
 - IV Discusion y Conclusiones.
- Bibliografía.