

Fenil-etil-barbiturato de quinina: su acción sobre el corazón del "Bufo Arenarum"

Por ENRIQUE C. BALDASSARRE

La acción cardíaca vascular de la quinina y en especial la vasomotora ha dado lugar a numerosos trabajos experimentales, cuyos resultados no siempre han sido concordantes, aunque la mayoría de los autores se inclinan en el sentido de una acción vaso-dilatadora.

Así, Kobert y Thompson, en experiencias de perfusión sobre órganos aislados comprueban esta última acción.

Raymond-Hamet, (1) experimentando con el etano-sulfonato de quinina comprueba la aceleración del débito sanguíneo en la vena femoral, habiendo señalado también, este autor, la acción simpaticolítica y, por consiguiente, vasodilatadora, de otras sales de quinina.

Busquet y Vischniac (2) emprenden en 1935 el estudio de los efectos cardiovasculares y vasomotores de un nuevo compuesto, el *fenil-etilbarbiturato de quinina*, producto puro y cristalizado, obtenido por Bayer en 1910, patentado en Alemania por esta casa y también por la Química Merck.

Como de la lectura de los escasos trabajos experimentales existentes, nos ha parecido de sumo interés las conclusiones a que llegan los autores arriba citados, especialmente en lo que respecta a la acción cardíaca y vasodilatadora, hemos resuelto emprender el estudio farmacodinámico de esta droga, siendo el presente trabajo el primero que realizamos de una serie destinada a fijar los límites

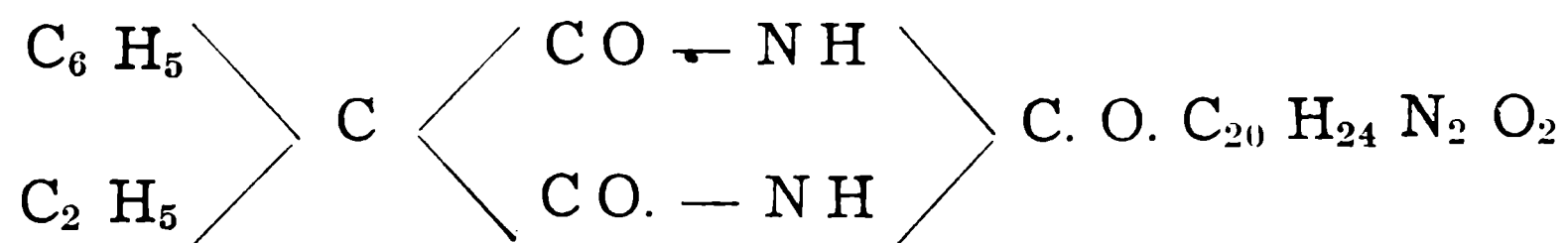
de sus efectos sobre el sistema cardiovascular y a precisar su mecanismo de acción.

PREPARACION Y PROPIEDADES DEL PRODUCTO

Por razones fáciles de comprender, nos ha sido imposible proveernos de droga, por cuya razón hemos procedido a prepararla partiendo del hidrato de quinina y del ácido fenil-etil-barbitúrico, operando en medio alcohólico y con refrigerante a reflujo.

En esta forma, por cristalizaciones repetidas separadas a la bomba, obtuvimos un producto muy puro, que cristaliza anhidro, que secado a la estufa a 100° durante 3 horas no pierde nada de su peso y que funde, como el producto original, a 182°.

El fenil-etil-barbiturato de quinina, cuya fórmula es la siguiente:



contiene: quinina 58,2 %; ácido barbitúrico 41,7 %, P. M. 556. Es muy poco soluble en el agua y en el éter, pero se disuelve en alcohol concentrado y sobre todo en cloroformo.

ACCION CARDIACA

Busquet y Vischniac han administrado el producto a perros cloralosados, a tórax descubierto y sometidos a respiración artificial, inscribiendo las contracciones del corazón y la presión arterial.

Por vía endovenosa, a la dosis de 1 centígramo por kilo, el F. de Q. provoca un aumento de la amplitud de

los latidos cardíacos, obteniéndose un debilitamiento con 3 centigramos por kilo.

En inyección subcutánea, el F. de Q. aumenta muy netamente la amplitud de las contracciones cardíacas, mismo a la dosis de 3 centigramos y aún de 5 centigramos por kilo; el efecto no aparece de inmediato sino que se manifiesta progresivamente y alcanza todo su valor al cabo de 20' a 30' después de la inyección. Por esta vía predomina la acción cardiotónica del producto.

Los autores estudian también los efectos de la droga sobre la presión arterial, experiencias que comentaremos en su oportunidad cuando podamos confrontarlas con las que realizaremos para demostrar experimentalmente el valor y mecanismo de la acción vascular .

EXPERIENCIAS PERSONALES

Trabajando con el corazón "in situ" del *Bufo arena-*
rum, empleando el método de suspensión de Engelmann, realizamos dos series de experiencias.

1. — Corazón normal, con sus conexiones nerviosas extracardíacas intactas y conservación del sistema ganglionar intracardíaco y de las terminaciones parasimpáticas post-ganglionares.

2. — Corazón con ambos vagos seccionados y parálisis atropínica de las fibras post-ganglionares.

Empleamos una solución alcohólica a 40° de F. de Q. al 1 %, introducida en las dosis necesarias por la gran vena abdominal.

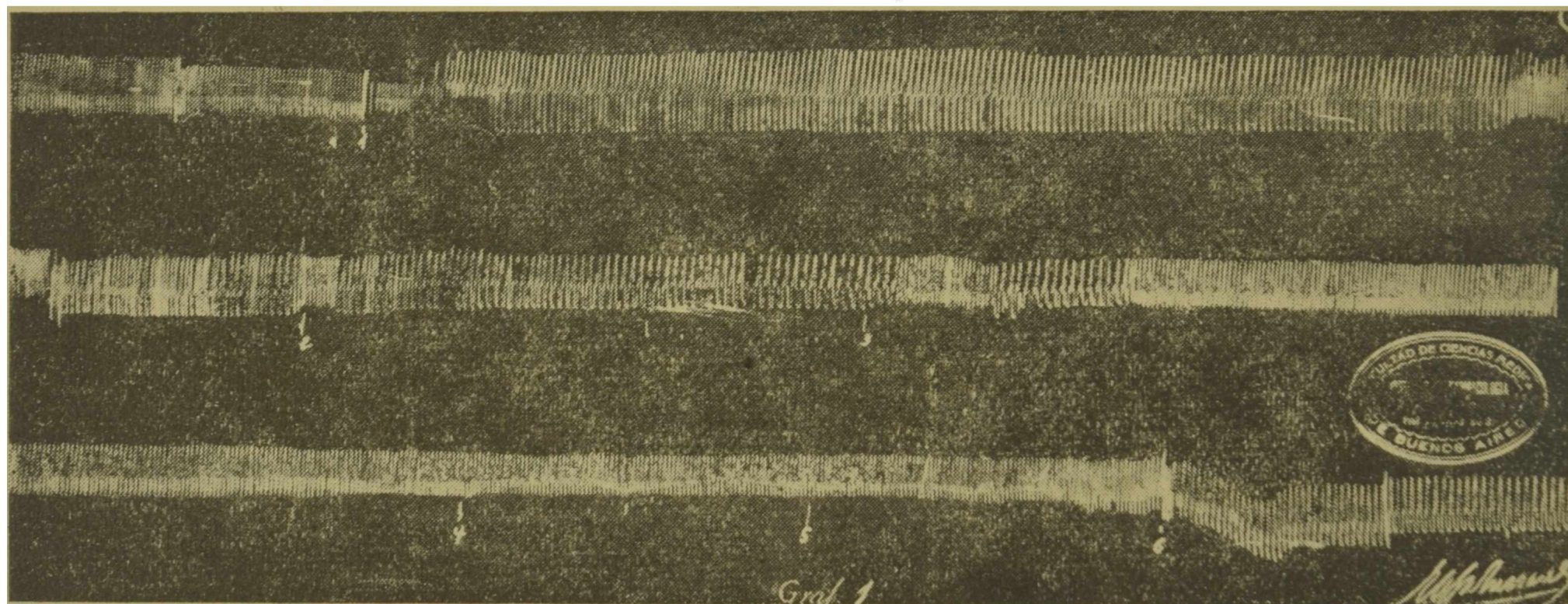
1. — *Corazón intacto.* — Registradas las contracciones normales, en 1 (Gráfico N° 1) se inyecta $\frac{1}{8}$ de c. c. de la solución, que corresponde en droga a una dosis de $1 \frac{1}{4}$ miligramos. Casi de inmediato aparece una neta *acción cardíaca* caracterizada por aumento de la amplitud y energía de las contracciones y disminución de la frecuencia rítmica. Este refuerzo de las contracciones con enlen-

tecimiento rítmico del corazón, que aparentemente presenta los caracteres de una acción cardiotónica, se mantiene con caracteres fijos durante un largo tiempo.

El análisis de los distintos tiempos del ciclo cardíaco, revela que la bradicardia que acompaña claramente al refuerzo sistólico, obedece a un enlentecimiento del automatismo sinusal; pero existe también una evidente acción *dromótropa negativa*, como lo atestigua el hecho de estar prolongados los tiempos normales de conducción seno-auricular y aurículo-ventricular.

Dosis mayores de F. de Q. deprimen la actividad cardíaca (parte media e inferior del Gráf. 1) aminorando la amplitud de la contracción sistólica.

Con estas dosis aparecen perturbaciones del ritmo, ca-



racterizadas por fases de taquicardia, interpoladas entre otras francamente bradicárdicas, aunque prevalecen estas últimas. También se observan cortos períodos de bloqueo aurículo-ventricular incompleto, pero acentuado, y otros donde existe disociación aurículo-ventricular total, con ritmo 2 a 1.

Si se deja transcurrir un lapso de 30 minutos, el corazón, aunque deprimido todavía en su actividad contráctil por el efecto de las dosis anteriores, reacciona favorablemente a una nueva inyección de F. de Q. (6 de la Fig. 1), observándose claramente que un ritmo regular, bradicárdico, y sístoles amplios y enérgicos, suceden a la actividad deprimida de antes.

2. — *Buffo arenarum* con doble vaguectomía y atropinización. — Excluído el parasimpático extra e intracardiaco, el efecto cardíaco de la droga se observa con mayor pureza, aunque en líneas generales, la acción es análoga a la producida en los animales enteros, con la sola diferencia de un menor efecto bradicárdico, lo cual no es de extrañar, ya que tenemos como punto de partida experimental un corazón con ritmo taquicárdico por bloqueo fisiológico de los neumogástricos. (Gráfico 2).

Las pequeñas dosis (1 $\frac{1}{4}$ milígramo) producen un *aumento franco y sostenido* del inotropismo cardíaco, acompañado de un efecto cronótropo negativo que se mantiene también en forma constante. Lo que más llama la atención es que estos dos efectos, sobre el ritmo y la contractilidad, no son fenómenos fugaces, como se observa con otras sales de quinina, clorhidrato y bromhidrato, y sobre todo, el valerianato, sulfato y citrato, que rápidamente deprimen el corazón (Zunz), sino que persisten invariables, durante un largo período de tiempo ($\frac{1}{2}$ a 1 hora), de manera que se los puede considerar, no como una faz transitoria, inicial, de la acción fundamental, sino como *la acción fundamental misma del compuesto barbitúrico-quinínico*. Se puede hablar, pues, como dicen Busquet y Vischniac, de un verdadero efecto cardiotónico.

Dosis más fuertes, ($\frac{3}{4}$ de milígramo), influyen netamente sobre el dromotropismo aurículo-ventricular, provocando una disociación aurículo-ventricular casi completa, siendo escasos los estímulos sinusales que consiguen vencer el estado refractario entre aurículas y el ventrículo. No obstante, cuando éste se contrae, lo hace con un sístole amplio y enérgico, no estando deprimida su contractilidad.

Al cabo de un cierto tiempo el estado refractario de conducción desaparece y la función dromotropa se instala nuevamente, aunque persiste un ritmo bradicárdico manifiesto, con buena actividad miocárdica.

Dosis muy elevadas, (1 centígramo), deprimen francamente el trabajo miocárdico, existiendo un cierto grado de contractura sistólica con elevación del tono miocárdi-

co. Repetida esta última dosis, el ventrículo se detiene en franca contracción sistólica con tono elevado. La actividad sinusal es la única manifestación dinámica que persiste durante breves minutos, hasta que se produce el paro cardíaco total, con tono elevado y estado de semi-contracción sistólica.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

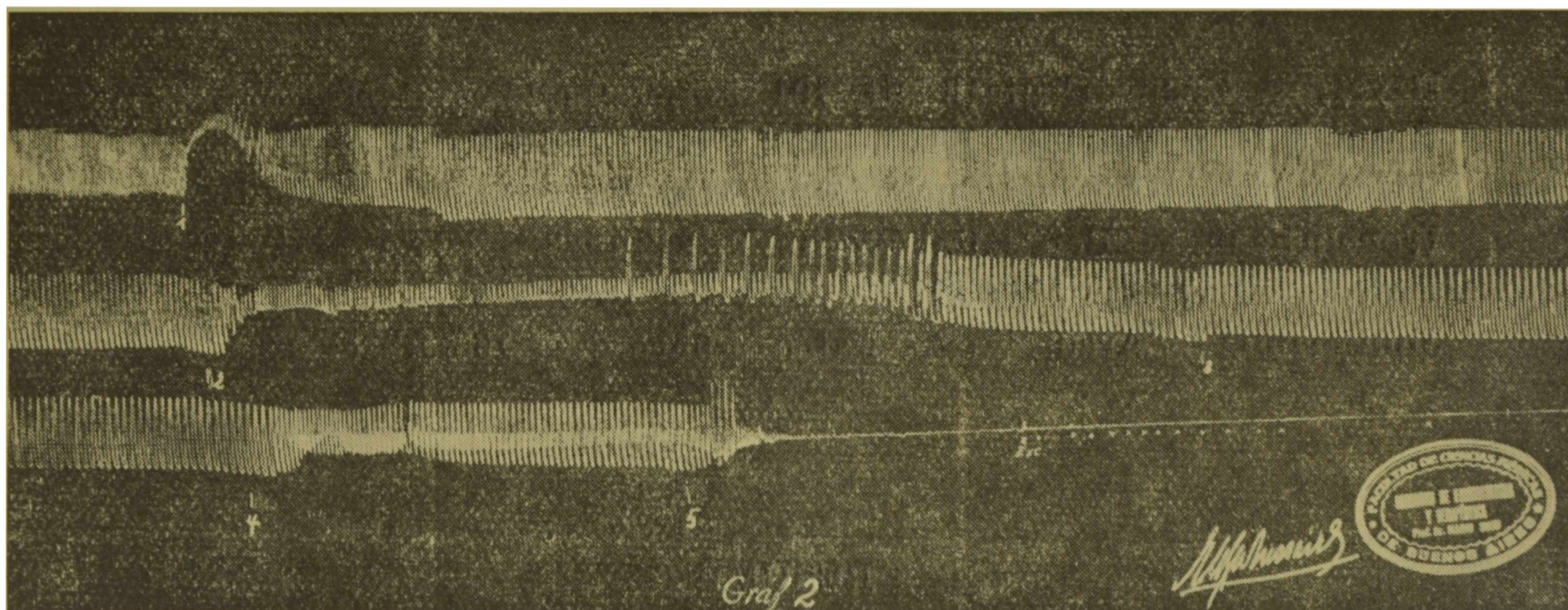
A débiles dosis, sobre el corazón del *Bufo arenarum* "in situ", ya con sus conexiones nerviosas intactas o anulado el sistema parasimpático extra e intracardíaco, el F. de Q. tiene como acción farmacológica fundamental, el refuerzo de las contracciones sistólicas, en amplitud y en energía, y el enlentecimiento del ritmo normal, que se hace a expensas de una acción crono y dromótropa negativas.

Estos mismos efectos cardíacos fundamentales los reproducen, en líneas generales, las otras sales de quinina (Winteborg). Sin embargo, una diferencia fundamental se puede establecer: mientras que en orden decreciente, el clorhidrato, bromhidrato, valerianato y sulfato, poseen esta acción inoreforzatríz y bradicardizante, como fenómeno inicial, fugaz y transitorio de su acción básica depresora (Le Fevre de Arric), con el F. de Q. es posible mantener, por largo espacio de tiempo, el efecto cronótropo negativo con un refuerzo simultáneo de la contractilidad miocárdica, reproduciendo una verdadera acción cardiotónica útil.

Como se conoce desde Giacomini (1840) hasta los trabajos más recientes de Wenckebach, Frey, Junkmann, etc., para la quinina en general, las dosis elevadas de F. de Q. poseen una acción inhibidora sobre el corazón, que termina por detenerse en sístole y en semi contractura tónica, el cual pierde, además, su excitabilidad para los estímulos mecánicos y eléctricos. Ver parte final del Gráfico 2, donde se observa ausencia total de toda respuesta extrasistólica frente a excitaciones mecánicas y eléctricas,

que llevamos directamente sobre distintos puntos de la superficie del corazón.

La acción se ejerce directamente sobre los distintos tejidos cardíacos, con exclusión casi completa del sistema parasimpático, pudiendo plantearse su mecanismo de acción a través de una parálisis primitiva de los centros intracardíacos excitomotores, a lo que sigue, en dosis mayores, la del miocardio mismo (Santesson).



CONCLUSIONES

1. — Las pequeñas dosis de F. de Q. influyen sobre la actividad cardíaca en el *Bufo arenarum*, provocando un refuerzo de las contracciones sistólicas y un enlentecimiento del ritmo, por depresión del automatismo sinusal y del dromotropismo aurículo-ventricular.

2. — Este efecto estimulante cardíaco no es un fenómeno reaccional, pasajero, como ocurre con otras sales de quinina, sino que por el contrario, se mantiene con caracteres invariables por un largo espacio de tiempo, constituyendo la acción farmacodinámica fundamental.

3. — Las grandes dosis de F. de Q. deprimen el inotropismo cardíaco y alteran el ritmo, produciendo de preferencia diversos tipos de bloqueos aurículo-ventriculares.

4. — Las dosis letales detienen el corazón en estado de semicontractura, con persistencia del tono ventricular. En estas condiciones, el órgano se muestra refractario e inexcitable frente a los estímulos comunes que inciden directamente sobre él.

BIBLIOGRAFIA

- Bayer.** — Chem. Centralblatt, 1912, brevet allemand N° 247.188.
Busquet H. y Vischniac Ch. — Mem. Soc. Biol., T. 119, 1935.
Giacomini. — Cit. por Puche, Rev. Méd. Barc. T. 1, p. 209, 1924.
Wenckebach. — Ber. Klin. Woch., N. 22, 1928.
Frey. — Berl. Klin. Woch., Ns. 18 y 36, 1918.
Junkmann. — Arch. f. exp. Pat u. Pharm., B. 108, 1925.

RESUMÉ

Fenil-etil-barbiturado de quinine: son action sur le coeur du Bufo-arenarum; par le Dr. Enrique C. Baldassarre, Professeur suppléant de Pharmacologie, Pharmacothérapie et Technique Thérapeutique de la Faculté de Médecine de l'Université Nationale de La Plata.

1º) Les petites doses de F. de Q. ont influence sur l'activité cardiaque dans le Bufo-arenarum, provoquant un renfort des contractions systoliques et un ralentissement du rythme, à cause du détachement de l'automatisme sinusal et du dromotropisme du rythme, à cause du détachement de l'automatisme sinusal et du dromotropisme auriculo-ventriculaire.

2º) Cet effet stimulant cardiaque n'est pas un phénomène réactionnel passager, comme il arrive avec d'autres sels de quinine, mais au contraire, il se maintient avec des caractères invariables pendant longtemps, constituant l'action pharmacodynamique principal.

3º) Les grandes doses de F. de Q. dépriment l'inotropisme cardiaque et altère le rythme, produant de préférence divers types de blocus auriculo-ventriculaires.

4º) Les doses léthifères arrêtent le cœur en état de semi-contraction avec persistance du ton ventriculaire. En ces conditions, l'organe se montre réfractaire et inexcitable en face des stimulations communes qu'incident directement sur lui.

ABSTRACT

Quinine fenil-etil-barbiturato; its action upon Bufo-Arenarum's heart; by Dr. Enrique C. Baldassarre, Substituting professor of Pharmacology, Pharmacotherapy and Technical Therapeutic of the Faculty of Medicine of the National University of La Plata.

1º) Small doses of F. of Q. have influence upon Bufo arenarum's cardiac activity, provoking systolical contractions and a slow rythm, by sinusal automatism and auriculo-ventricular dromotropism depression.

2º) This stimulating cardiacal effect is not a reactional, provisory phenomenon as it happens with other quinine salts but on the contrary it keeps out its invariable characters for a long time, producing the fundamental pharmacodinamical action.

3º) Big doses of F. of Q. depress cardiacal inotropism and change the rythm, producing different types of auriculo-ventricular blockade.

4º) Mortal doses stop the heart in semicontraction condition with a persistence of the ventricular tone. In this conditions, the organ is refractory and inexcitable in front of common stimulus that fall directly upon it.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Fenil-Etil-Barbiturato von Chinin: Seine Wirkung über das Herz des Bufo Arenarum; von Dr. Enrique C. Baldassarre, Professor Stellvertreter der Arzneikunde, Arzneitherapie und der technischen Therapie, von der Fakultät der wissenschaftlichen Medizin, der Universität National, von La Plata.

1º) Die kleinen Dosis des F. von Ch. beeinflussen über die Herztätigkeit des **Bufo Arenarum**, hervorrufend eine Verstärkung der sistologischen Zusammenziehung und eine Verlangsamung des

Rhythmus, wegen Niederdrückung des Sinusautomates und dem Dromotropismus der Ventrikelvorkammer.

2^o) Diese Wirkung des Herzstärkungsmittel ist nicht eine vorübergehende, gegenwirkende Naturerscheinung, wie es bei den anderen Chininsalzen vorkommt, sondern im Gegenteile, es erhält sich in unveränderlichen Charakteren eine lange Zeit hindurch, und so, die Wirkung zur Grundlage der Arzneydynamik aufbauend.

3^o) Die grossen Dosis des F. von Ch. deprimieren den Herz-Inotropismus und verändern den Rhythmus, hervorrufend mit Vorzug verschiedene Typen von Brocken der Ventrikelvorkammer.

4^o) Die tödlichen Dosis erhalten das Herz in einer Halbzusammenziehung mit der Fortdauer des Ventrikeltones. In diesem Zustande, zeigt sich das Organ brechend oder nicht erregbar gegenüber den geläufigen Beruhigungsmittel, welche unmittelbar über ihn einfallen.