

MODIFICACIONES DEL ELECTROCARDIOGRAMA POR LA PROCAINA-AMIDA *

por los doctores

R. VEDOYA. C. E. COPELLO y C. T. NESI

En fecha reciente ¹ se ha preconizado el empleo de una nueva droga en el tratamiento de las arritmias, el clorhidrato de procaína amida, que se distingue de la procaína por ser menos tóxica y de acción más duradera; esta droga, que se obtiene reemplazando el grupo éster de la procaína (.CO.O.) por un grupo amida (.CO.NH.), se absorbe muy bien cuando es administrada por vía oral y no es atacada por la enzima plasmática que hidroliza la procaína, calculándose que el nivel en sangre disminuye solamente un 15 % por hora.

Desde aquella publicación, numerosos autores han comprobado la eficacia de la droga en el terreno experimental ^{2 a 5} y clínico ^{6 a 12}, habiéndose preconizado su empleo en la profilaxis de las arritmias observadas en el curso de la anestesia general con ciclopropane ¹³⁻¹⁴ o durante el sondeo del corazón ¹⁵.

Recientemente hemos comentado ¹⁶ un caso de infarto de miocardio que presenta una taquicardia ventricular que pone en peligro la vida del enfermo; la arritmia no pudo ser dominada mediante la administración de quinidina por vía oral y endovenosa, pero el clorhidrato de procaína amida fué eficaz en los dos accesos observados. En este caso el resultado final fué distinto debido a la diferente tolerancia de una y otra droga, pues la administración de quinidina debió ser interrumpida debido a la aparición de un cuadro alarmante mientras que fué posible administrar una dosis eficaz de procaína amida; pero lo interesante es que entre la taquicardia ventricular y el ritmo sinusal normal se observan curiosas arritmias de transición, cuya fisonomía es muy semejante cuando se emplea quinidina o procaína amida, lo cual obliga a pensar que ambas drogas actúan en forma similar sobre los centros automáticos del corazón.

* Servicio de Cardiología del Policlínico Rawson, Buenos Aires. Jefe: Doctor R. Vedoya.

Es sabido que la quinidina provoca características modificaciones del e.c.g. y que, en especial, el alargamiento del intervalo QTc ha sido utilizado para medir la intensidad y rapidez de la acción de este medicamento¹⁷⁻¹⁸. El presente trabajo tiene por objeto determinar si la procaína amida provoca modificaciones similares del e.c.g.¹²⁻¹⁴, y si de ellas puede deducirse la rapidez con que la droga actúa.

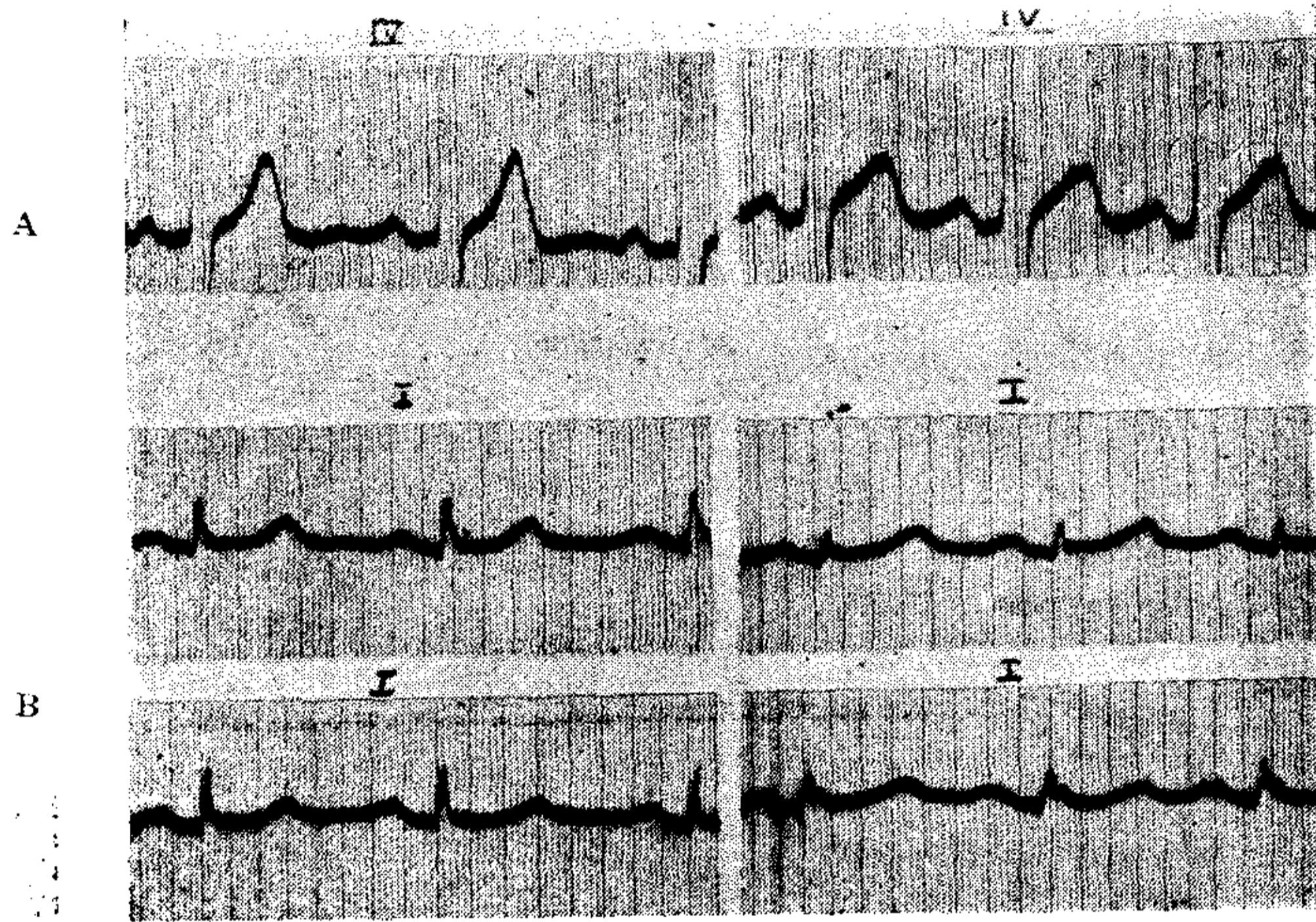


FIG. 1. — A) Dos segmentos de IV D, mostrando la influencia de la procaína amida sobre la onda P. B) Dos casos que muestran la disminución del voltaje del complejo QRS en I D.

MATERIAL Y MÉTODO

La droga fué administrada a 11 sujetos, de los cuales uno padecía una insuficiencia coronaria con crisis estenocárdicas y bloqueo de rama de tipo indeterminado; los otros 10 casos no presentaban anormalidades cardiovasculares en el momento de la prueba.

En los tres primeros casos suministramos 1.50 gr. en una sola dosis, y en los ocho restantes se elevó la dosis a 2 grs.; la droga fué perfectamente tolerada en todos los casos. Registramos el e.c.g. antes de la ingestión de la procaína amida, y a los 30, 60, 90 y 120 minutos; en los cuatro últimos casos se registraron también trazados a los 10 y 20 minutos, y en los dos últimos se extendió el estudio hasta los 180 minutos.*

* En esta investigación se utilizó el "Proestyl", gentilmente suministrado por E. R. Squibb & Sons.

RESULTADOS

El prolijo estudio de los trazados reveló que la droga provocó las siguientes modificaciones:

1. — En algunos casos el vértice de la onda P se hizo más romo y redondeado (fig. 1 A).

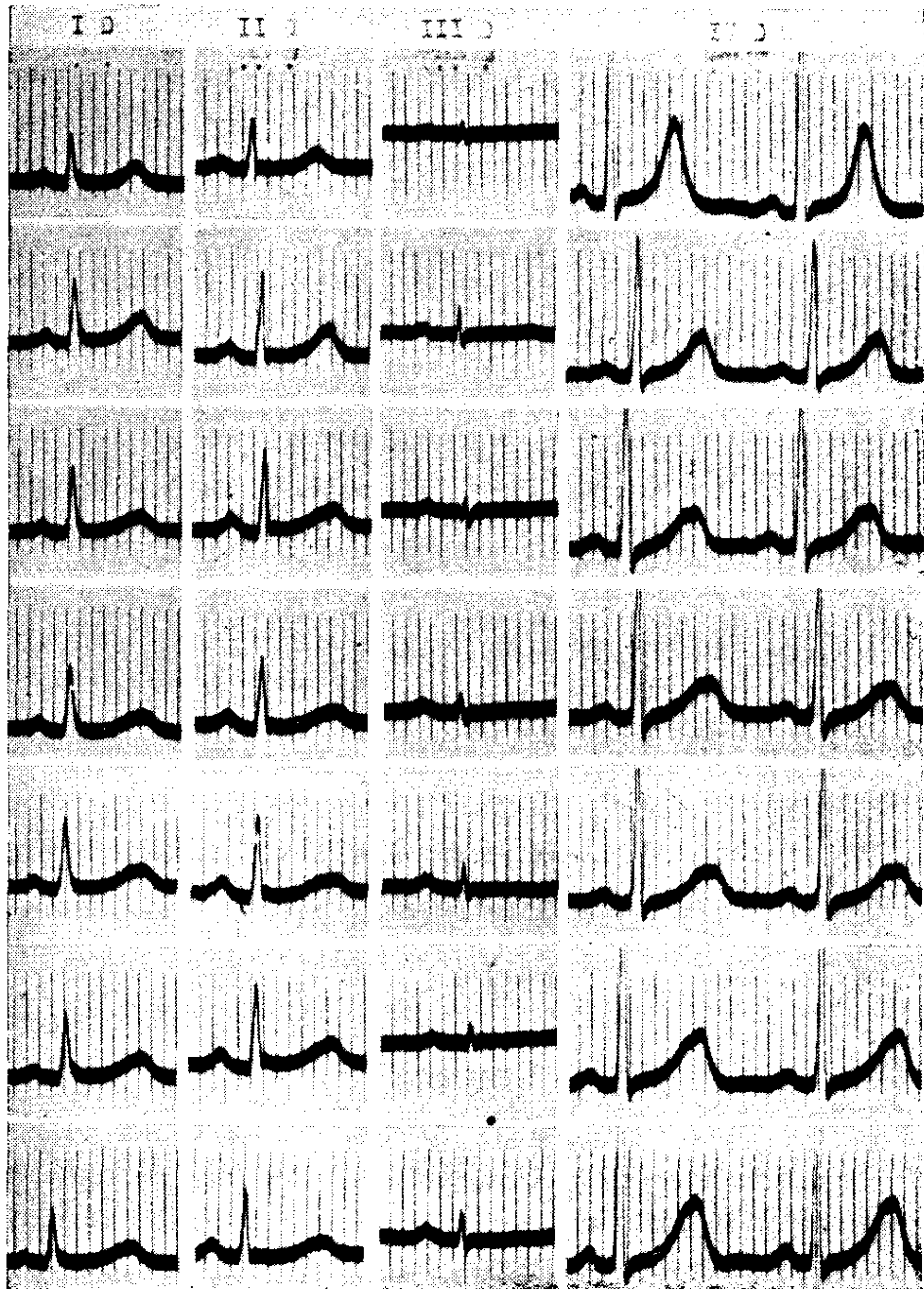


FIG. 2. — En la línea superior, las cuatro derivaciones registradas antes de la ingestión de 2 gramos de procaina amida; en las líneas sucesivas, los trazados registrados a los 10, 20, 30, 60, 90 y 120 minutos. Obsérvese la configuración de la onda T y el alargamiento del intervalo QT en los trazados registrados a los 30 y 60 minutos, cuando el efecto de la droga era mayor.

2. — En pocos casos se observó franca reducción del voltaje del complejo QRS (fig. 1 B).

3. — En todos los casos se observó un franco aplanamiento de la

onda T (fig. 2), la que adquiere una configuración redondeada muy parecida a la provocada por la quinidina: la rama ascendente de la onda T comienza sin límite neto con el segmento ST y tiende a transformar su concavidad en convexidad, subiendo lenta y oblicuamente hasta un vértice romo y muchas veces marcadamente bífido (fig. 3).

En un caso existía una onda T negativa (fig. 4), la que adquiere una configuración similar a la observada en los otros casos, pues disminuyó el voltaje y se redondeó el vértice.

4. — En todos los casos se observó un franco alargamiento del intervalo QTc (fig. 3 y fig. 5), que aparece generalmente a los 30 minutos, alcanza su valor máximo entre los 30 y 60 minutos,

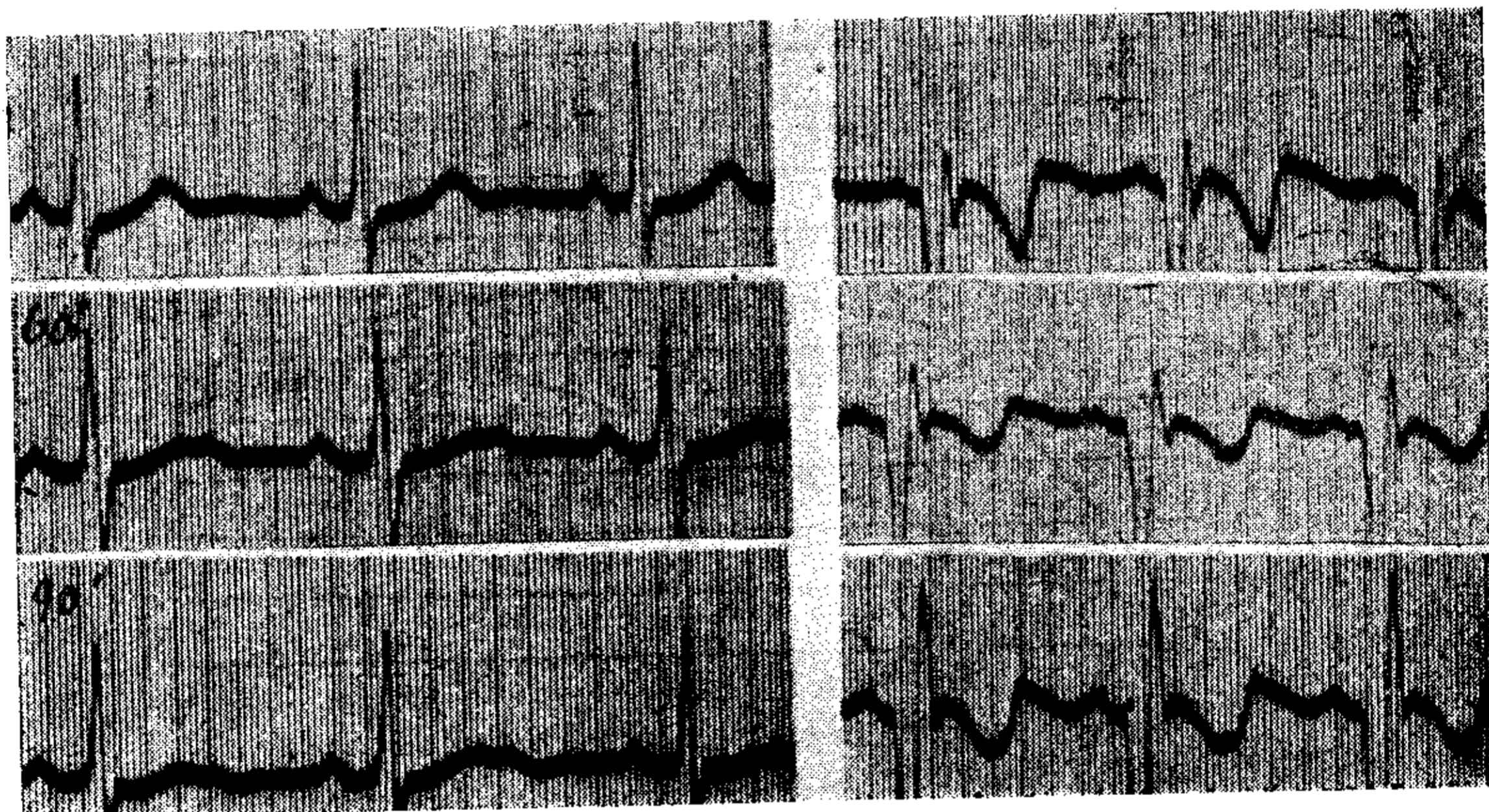


FIG. 3

FIG. 4

FIG. 3. — Trazados (IV D) registrados antes de la ingestión de Procaína amida, y 60 y 90 minutos después; obsérvese el franco alargamiento del intervalo QT, así como el aplanamiento y bifidez de la onda T, que confieren al trazado una fisonomía idéntica a la originada por la quinidina.

FIG. 4. — En un caso patológico con onda T negativa (IV D), las modificaciones provocadas por la procaína amida son similares, pues la onda T se aplanan y redondea.

se mantiene con ligera declinación hasta los 90 minutos y se acorta francamente a los 120 minutos, aunque puede observarse aún a los 180 minutos. El gráfico de la fig. 5 representa el alargamiento del intervalo QTc en los casos extremos, máximo y mínimo, así como el término medio de los 11 casos estudiados; es de notar que cuanto mayor es el alargamiento del intervalo QT, más precoz es su aparición.

DISCUSIÓN

Numerosos autores han estudiado las modificaciones electrocardiográficas provocadas por la quinidina; en 1943 Sagall y colaboradores¹⁷ resumen todas esas observaciones expresando: "Después de administrar dosis terapéuticas a seres humanos, los hallazgos más positivos fueron el aplanamiento, ensanchamiento y ocasional melladura de la onda T, así como el aumento de la duración del intervalo QT...". Y si esta descripción no fuera suficiente, los trazados reproducidos en la figura 1 del trabajo de Sagall y colaboradores muestran modificaciones provocadas por la quinidina que son prác-

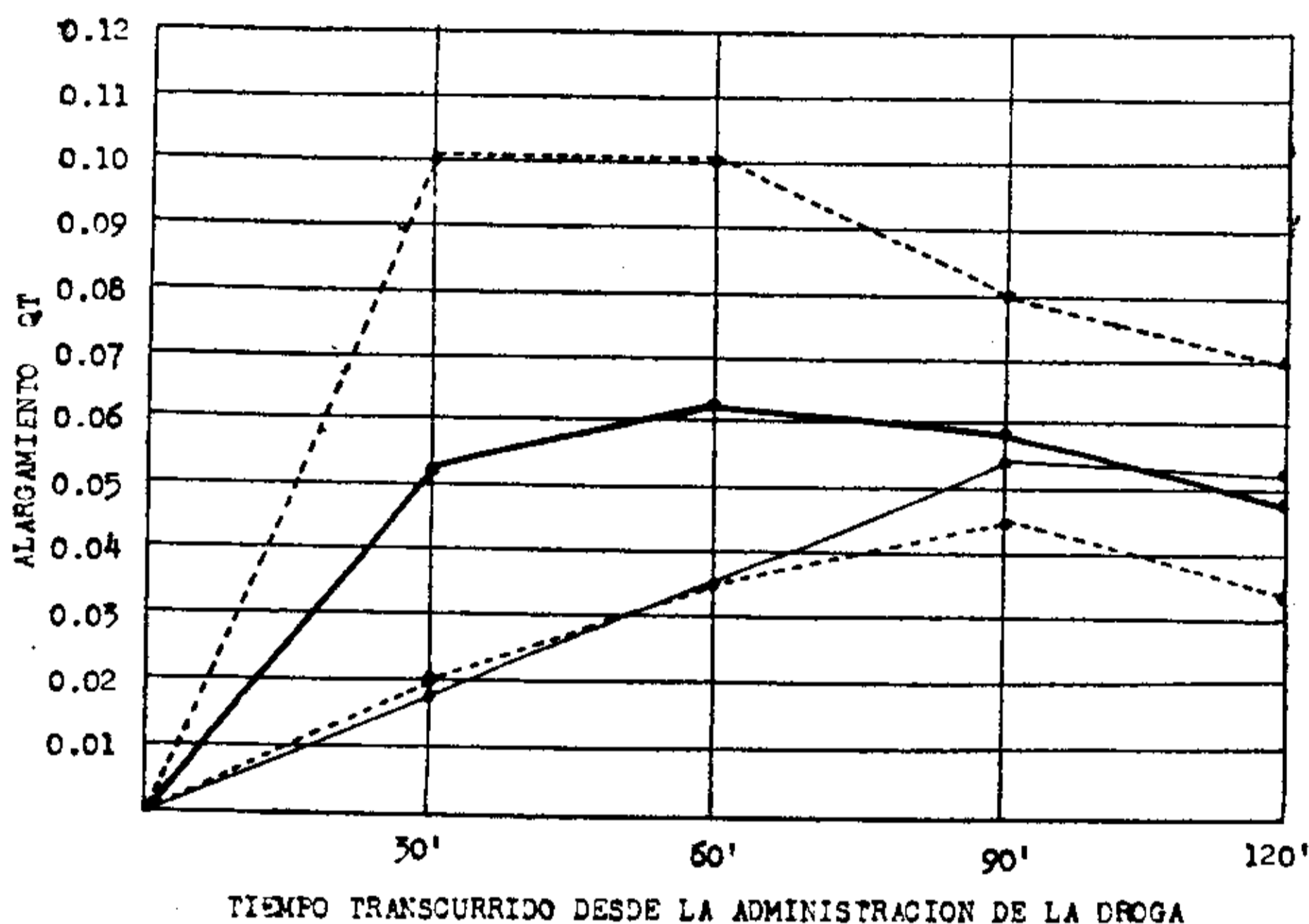


FIG. 5. — Gráfico mostrando el grado de alargamiento del intervalo QTc y rapidez de su aparición después de la ingestión, en una sola dosis, de 1,50 a 2 gramos de Procaína amida.

..... Alargamiento máximo y mínimo del intervalo QT provocado por la procaína amida (casos N° 2 y 8).

———— Promedio del alargamiento del intervalo QT provocado por la procaína amida en los 11 casos.

..... Efecto de una dosis única (0.65 grs.) de quinidina por vía oral; promedio de 6 casos (Sagall y col.17).

ticamente idénticas a las producidas por la procaína amida en nuestros casos.

La intensidad de la acción sobre el corazón de estas drogas, quinidina y procaína amida, puede ser apreciada por la disminución de la frecuencia de las ondas auriculares en el aleteo y fibrilación auricular; así, Wedd y colaboradores¹⁹ determinan, en un caso, que 1 gramo de procaína amida actúa con mayor intensidad y más rápido que 0.80 gramos de quinidina. Pero es más fácil comparar

la actividad de ambas drogas según el alargamiento del intervalo QT obtenido por una determinada dosis única; al mismo tiempo, el alargamiento progresivo del intervalo QTc después de esa dosis y su ulterior reducción, nos permite apreciar cuánto tarda la droga en alcanzar su actividad máxima y la persistencia de su efecto.

En el esquema de la fig. 5 puede apreciarse el efecto obtenido por Sagall y colaboradores¹⁷ en 6 pacientes, después de administrar un gramo de quinidina por vía oral (línea llena fina); el aumento de duración del intervalo QTc es menor que el logrado por nosotros.

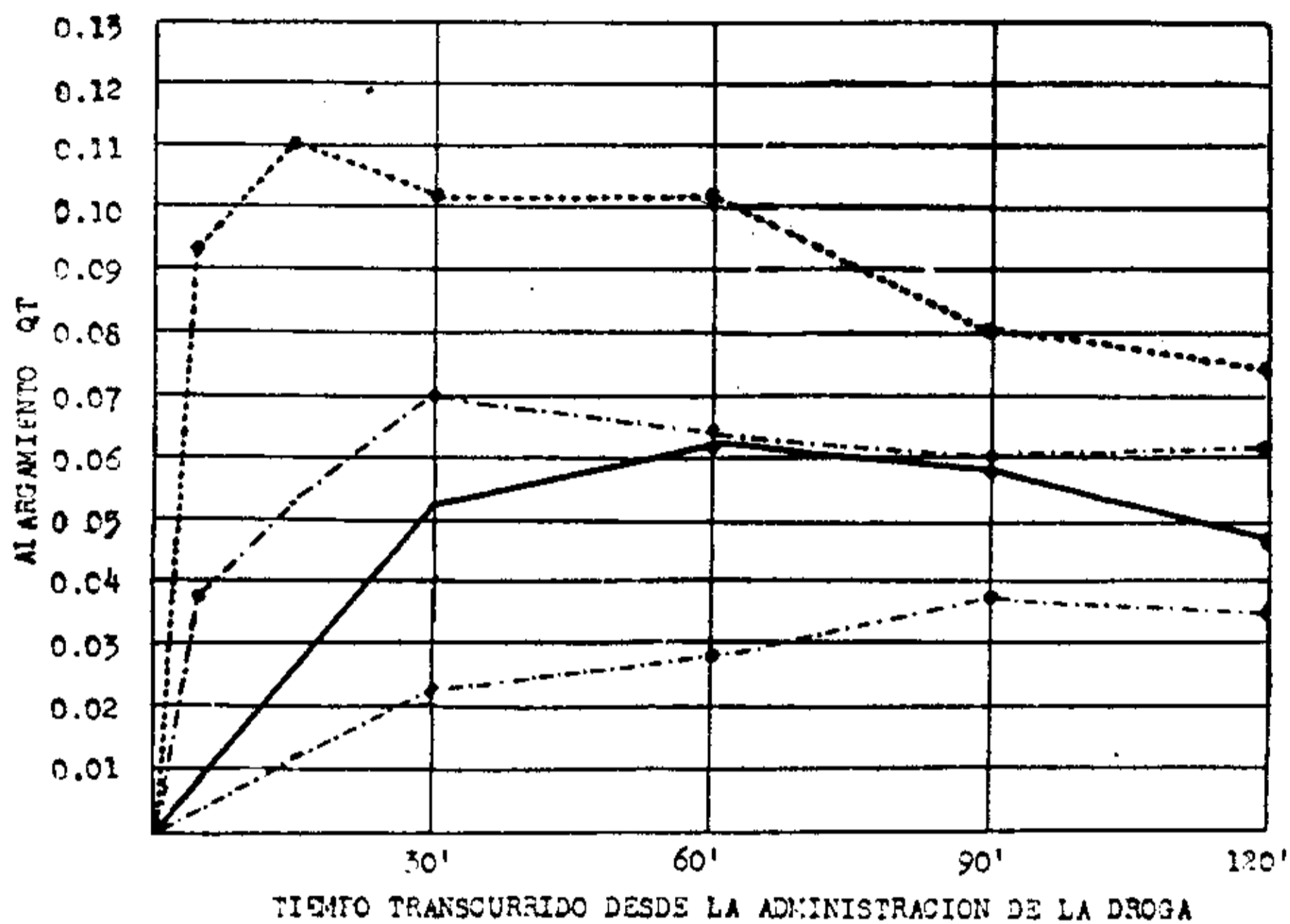


FIG. 6. — Gráfico que compara la acción de la procaína amida oral (1.50 a 2 grs.) y la quinidina parenteral.
 — Promedio del alargamiento del intervalo QTc provocado por la procaína amida en los 11 casos estudiados.
 Alargamiento del intervalo QT en 7 sujetos sanos después de la inyección endovenosa de 0.65 grs. de lactato de quinidina (Blinder y col. 18).
 - - - - Alargamiento del intervalo QT en 15 sujetos sanos después de la inyección intramuscular de 0.65 grs. de lactato de quinidina (Blinder y col. 18) y en 6 pacientes después de la administración de 0.30 grs. de clorhidrato de quinidina por la misma vía.

mediante 1.50 a 2 gramos de procaína amida, y su grado máximo aparece con evidente retardo. En el esquema de la fig. 6 puede observarse que en los 6 casos estudiados por Sagall y colaboradores¹⁷, que recibieron 0.30 gramos de quinidina por vía intramuscular (línea de rayas y puntos situada debajo de la línea llena), el efecto es menor y más tardío que el observado por nosotros después de la ingestión de procaína amida; en cambio, en los 37 casos de Blinder y colaboradores¹⁸, que recibieron 0.65 gramos de quinidina por vía

intramuscular (línea de puntos y rayas situada ligeramente por encima de la línea llena), los resultados casi se superponen a los obtenidos con procaína amida. En 7 sujetos sanos, Blinder y colaboradores¹⁸ inyectan la misma dosis por vía endovenosa, obteniendo un efecto más precoz y más intenso (fig. 6, línea de puntos).

CONCLUSIONES

1. — La procaína amida provoca evidentes modificaciones del e.c.g. normal y patológico, siendo más llamativo el aplanamiento de la onda T y el alargamiento del intervalo QTc.

2. — La droga fué perfectamente tolerada, administrada por vía oral en una única dosis de 1.50 a 2 gramos.

3. — El efecto de la droga fué evidente a los 30 minutos y alcanzó su máximo aproximadamente a los 60 minutos; disminuyó a la hora y media de su ingestión, pero era aun evidente a las 2 horas y de grado muy poco menor a las 3 horas.

4. — Las modificaciones del e.c.g. provocadas por la procaína amida son casi idénticas a las originadas por la quinidina. Una dosis de 1.50 a 2 gramos de procaína amida por vía oral actúa sobre el intervalo QTc en forma más intensa y rápida que 0.65 gramos de quinidina por vía oral, siendo su acción similar a la obtenida por 0.65 gramos de quinidina intramuscular.

5. — Cuando se desee evitar la aparición de arritmias en el curso de la anestesia general con ciclopropane, basta indicar una dosis única de 1.50 a 2 gramos media hora antes de iniciar la anestesia, obteniéndose un efecto útil durante un plazo aproximado de 2 ó 3 horas. La misma técnica debe emplearse para evitar las alteraciones del ritmo que a menudo se observan durante el sondeo del corazón.

RESUMEN

La administración oral de 1.50 a 2 gramos de procaína amida origina modificaciones del e.c.g. similares a las provocadas por la quinidina. El alargamiento del QT es más precoz y de mayor grado que el observado después de la ingestión de 0.65 gramos de quinidina y casi igual al obtenido por inyección intramuscular de 0.65 gramos de la misma droga. Las modificaciones del e.c.g. provocadas por la ingestión de procaína amida son francas a la media hora y persisten en forma manifiesta a las 3 horas; de ello se dedu-

cen reglas para su empleo en la profilaxis de las arritmias observadas en el curso de la anestesia con ciclopropane o del sondeo cardíaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Mark L. C., Berlin I., Kayden H. J., Rovenstine E. A., Murray Steele J. y Brodie B. B. — "Journ. of Pharmac. and Exper. Therap.", 1950, 98, 21.
2. Schlachman M., Benjamin J. W. y Terranova R. — "Am. Heart J.", 1951, 42, 284.
3. Goldberg L. I. y Cotten M. de V. — "Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med.", pág. 741, agosto 1951.
4. Charlier R. y Klutz A. — "Arch. int. pharmacodyn.", 1951, 87, 286.
5. Charlier R. y Klutz A. — "Arch. int. pharmacodyn.", 1951, 87, 241.
6. Miller H., Nathanson M. H. y Griffith. — "J.A.M.A.", 1951, 146, 1004.
7. Kayden H. J., Murray Steele J., Mark L. C. y Brodie B. B. — "Circulation", 1951, 4, 13.
8. Schaffer A. I., Blumenfeld S., Pitman E. R. y Dix J. H. — "Am. Heart J.", 1951, 42, 115.
9. McCord M. G. y Taguchi J. T. — "Circulation", 1951, 4, 387.
10. Murray Kinsman J., Hansen R. y Mc. Clendon R. L. — "Am. J. of Med. Sc.", 1951, 222, 365.
11. Irvin C. W. y Cutts F. B. — "J.A.M.A.", 1951, 146, 1282.
12. Berry K., Garlett E. L., Bellet S. y Geffer W. I. — "Am. Journ. of Med.", 1951, 4, 431.
13. Joseph S. I. y Rovenstine E. A. — "Journ. of Pharm. and Exper. Therap.", 1951, 101, 19.
14. Joseph S. I., Helrich M., Kayden H. J., Orkin L. R. y Rovenstine E. A. — "Surgery, Gynec. and Obst.", 1951 93, 76.
15. Van Den Heuvel-Heymans G. — "Acta Cardiológica", 1951, 6, 1.
16. Vedoya R., Garibotto R. C. y Culoga A. P. — "La Prensa Méd. Arg.", 1951, 38, 1960.
17. Sagall E. L., Horn Ch. D. y Riseman J. E. F. — "Arch. Int. Med.", 1943, 71, 460.
18. Blinder H., Burstein J., Horowitz W., Gersh E. y Smelin R. — "Arch. Int. Med.", 1950, 86, 917.
19. Wedd A. M., Blair H. A. y Werner R. S. — "Am. Heart J.", 1951, 42, 399.

R É S U M É

L'administration orale de 1.50 à 2 gs. de procaïne amide origina des modifications de l'EKG similaires à celles provoquées par la quinidine. L'allongement du Q-T est plus précoce et plus important que celui observé après l'ingestion de 0.65 g. de quinidine et presque pareil à celui obtenu par l'injection intramusculaire de 0.65 g. de la même drogue. Les modification de l'EKG provoquées par l'ingestion de procaïne amide sont franches à la demi heure et

persistent très clairement aux 3 heures. On déduit donc des règles pour son emploi dans la prophylaxis des arrhythmies observées au cours de l'anesthésie avec cyclopropane ou du cathéterisme cardiaque.

SUMMARY

Electrocardiographic changes similar to those found after quinidine exhibition, are brought about by oral administration of procaine amide (1.5 to 2 g). The QT changes occur earlier and are more marked than after 0.65 g. of quinidine per os and similar to the same amount given intramuscularly. The ecg changes are evident from $\frac{1}{2}$ to 3 hours afterwards. Practical rules for prophylactic use of the drug in cyclopropane anesthesia during cardiac catheterization are discussed.

ZUSAMMENFASSUNG

Die orale Darreichung von 1.50 bis 2 grammen Amidoprokain ruft Veränderungen des E.K.G. hervor, die denen ähnlich sind, welche durch Chinidin verursacht werden. Die Verlängerung von Q-T ist vorzeitiger und höhergradig als die nach Einnehmen von 0.65 g. Chinidin beobachtete und fast gleich der nach intramuskulärer Injektion von 0.65 g. der gleichen Droge erfolgten Verlängerung. Die Veränderungen des E.K.G., die durch Einnehmen von Amidoprokain hervorgerufen werden, sind nach einer halben Stunde deutlich und bleiben 3 Stunden in erkennbarer Form bestehen; Darans ergeben sich Vorschriften für seine Verwendung zur Vorbeugung der Arrhythmien die in Laufe von Zyklopropanarkose oder Herzsondierung beobachtet werden.