

Apunte histórico sobre la quinidina

A historical outline of quinidine

Dra. Margarita Dorantes Sánchez✉

Servicio de Arritmias y Estimulación Eléctrica. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba,

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave: Quinidina, Fármaco antiarrítmico, Cronología

Key words: Quinidine, Antiarrhythmic drug, Chronology

PRÓLOGO

La quinidina, uno de los primeros fármacos antiarrítmicos desarrollados, tuvo un significativo papel en el tratamiento de varias arritmias cardíacas. Surgieron después preocupaciones por el riesgo aumentado de arritmias ventriculares y mayor mortalidad, por lo que su empleo se redujo drásticamente. Sin embargo, ensayos recientes han generado un renovado interés en su uso: se ha empleado exitosamente en la fibrilación ventricular idiopática (FVI) por mecanismo desconocido, en el Síndrome de Brugada (SBr) por su acción sobre las corrientes de potasio (incluida la Ito) y en el síndrome de QT corto (SQTC), donde normaliza el período refractario ventricular. De manera tal que aunque es uno de los fármacos más antiguos, tiene un papel importante en la cardiología moderna.

CRONOLOGÍA

- 1400s: Los incas del Perú emplearon la corteza de cinchona, un precursor de la quinina y de su estereoisómero, la quinidina, como remedio para las fiebres que luego serían identificadas como malaria¹.
- 1749: La quinidina se empleó para tratar las palpitaciones.
- 1848: Van Heymingen la describió por primera vez².
- 1853: Pasteur la nombró².
- 1923: Se introdujo su empleo en la taquicardia ventricular.
- 1929: Dock publicó el primer caso de FVI con tormenta arrítmica que respondió a la quinidina³.
- 1950s: Se describió por primera vez el síndrome por quinidina, que podía predisponer a la FV. Su uso para tratar la FA se redujo estrepitosamente.
- 1964: Selzer y Wray acuñaron el término síncope por quinidina y describieron el fenómeno: arritmias ventriculares, FV, eventos paroxísticos y repetitivos, presentes de 1 a 3 horas después de la última dosis de quinidina⁴.
- 1987: Belhassen la empleó en la FVI³.
- 1990s: Coplen analizó datos de 6 ensayos entre 1970 y 1984, y construyó estimados de vida entre

✉ M Dorantes Sánchez

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Calle 17 N° 702. El Vedado, Plaza. CP 10400.

La Habana, Cuba.

Correo electrónico: dorantes@infomed.sld.cu

grupos control y después de cardioversión con quinidina. Se evitaban recurrencias de FA pero existía mayor mortalidad².

- 1990: Moosvi demostró mayor mortalidad con la quinidina en el tratamiento de arritmias cardíacas².
- 1991, 1992: Datos del *National Ambulatory Medical Care Survey* originaron que el empleo de la quinidina, para mantener el ritmo sinusal, disminuyó de 5 %, en 1999, a 0,0 % en el 2000².
- 1999:
 - Southworth elaboró un metaanálisis, se expresaban dudas acerca de la seguridad del empleo del sotalol y la quinidina, comparables en su habilidad para mantener el ritmo sinusal a los 6 meses de seguimiento. Ambas fueron superiores al control pero con las dos hubo tendencia a una mayor mortalidad a largo plazo [sotalol (2,2 %), quinidina (3,0 %) y control (1,1 %)]².
 - Belhassen la empleó en la FVI y en el SBr².
- 2001:
 - Se planteó el papel de la corriente transitoria de salida de K prominente (Ito) en el síndrome de la onda J y el posible beneficio con la quinidina al bloquearse esa corriente.
 - Alings encontró que la quinidina normalizaba el electrocardiograma en el SBr⁵.
 - RuDusky escribió: “*Be not the first on whom the new are tried, nor the last to lay the old aside* (No seas el primero en quien se pruebe lo nuevo, ni el último en dejar a un lado lo viejo)”⁶.
- 2002: Se discutió si el CDAI resultaba la única opción; en definitiva el dispositivo terminaba la FV pero no afectaba la recurrencia.
- 2004:
 - Belhassen planteó la eficacia de la quinidina en pacientes con SBr de alto riesgo⁷.
 - Se empleó la quinidina en el SQTC.
 - Hermida usó la *Hydrochloride* en el SBr⁸.
- 2005: Wolpert la administró en el SQTC².
- 2006:
 - AstraZeneca, uno de sus principales fabricantes, cesó la producción del sulfato de quinidina, sin informar a la *Heart Rhythm Society* ni a la *European Heart Rhythm Association*⁹. Entonces se hizo difícil su obtención en el mundo. La medida se tomó por menor demanda del producto, por el surgimiento de fármacos antiarrítmicos efectivos para la FA y por el uso del CDAI para las arritmias ventriculares. Al mismo tiempo, surgían indicaciones para su uso en nuevas enfermedades, en las cuales resultaba la medicación más efectiva y a veces la única adecuada. El CDAI no siempre está disponible y existen las recidivas y la tormenta eléctrica, que deben disminuirse o eliminarse mediante tratamiento medicamentoso. La quinidina aumenta el período refractario efectivo ventricular y puede evitar la FV, en el caso del SBr suprime la reentrada en la fase 2.
- *Dear Pharmacist* comunicó la discontinuidad en la producción del bisulfato de quinidina³.
- Mizusawa empleó bajas dosis de quinidina para el tratamiento de las arritmias ventriculares en el SBr¹⁰.
- 2007:
 - La base de datos Cochrane analizó 45 estudios con el fin de precisar la eficacia de los antiarrítmicos para mantener el ritmo sinusal después de la cardioversión de una FA. En un año de seguimiento, la quinidina y la disopiramida se asociaron con aumento de la mortalidad y mayor proarritmia, en comparación con los controles. La quinidina demostró una no significativa pero clara tendencia a aumentar la mortalidad, y si se incluían los pacientes “perdidos” entre los fallecidos, resultaba significativa².
 - Milberg empleó la quinidina en el SQTC, que normaliza el período refractario ventricular, disminuye la dispersión de la repolarización y prolonga la refractariedad de la posrepolarización, con prevención de la FV³.
 - Viskin señaló que una medicación valiosa estaba en vías de extinción¹¹.
 - Se empleó la quinidina en el SQTC.
- 2009:
 - Yang encontró segura la combinación de quinidina con verapamilo para mantener el ritmo sinusal en la FA, alternativa al empleo de sotalol y amiodarona. El verapamilo, en estudios experimentales y clínicos, disminuyó las posdespolarizaciones por fármacos antiarrítmicos clases I y III que llevaban a torsión de puntas y evitaban altas frecuencias ventriculares durante las arritmias causadas por conducción aurículo-ventricular aumentada (por el efecto vagolítico de la quinidina)².
 - El estudio PAFAC (*Prevention of Atrial Fibrillation*

After Cardioversion trial) examinó la combinación de quinidina y verapamilo en la FA persistente después de cardioversión eléctrica, en comparación con el sotalol y placebo².

- El SOPAT (*Suppression Of Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmias trial*) encontró efectiva la combinación para disminuir la recurrencia, semejante al sotalol y superior al placebo. Demostró un pobre pero definido riesgo de efectos colaterales graves: más muertes, síncope y TV (2 con placebo, 5 con alta dosis de quinidina y verapamilo, 4 con baja dosis de ambos fármacos, y 7 con sotalol)².
- Viskin habló de la caída y el resurgimiento de la quinidina³.
- Belhassen volvió a publicar sobre el empleo de la quinidina en la FVI y en el SBr¹⁰.
- Viskin inició el Registro prospectivo empírico del uso de la quinidina en el SBr asintomático¹².
- Haissaguerre estudió la respuesta a la quinidina a corto y largo plazos, en la FVI y la repolarización precoz³.

- 2010: Viskin planteó que una medicación antiarrítmica empleada en la FVI, la tormenta eléctrica, el SBr y la repolarización precoz, era irremplazable y estaba desapareciendo. Se retiraba por razones comerciales, a pesar de ser el tratamiento eficaz y a veces el único en algunas enfermedades (arritmias ventriculares letales, incluso con CDAI)¹³⁻¹⁵.
- 2012:
 - Márquez señaló la eficacia a largo plazo de bajas dosis de quinidina en el SBr con arritmias ventriculares y CDAI (200-600 mg/día, dosis menores o iguales a 600 mg/día)⁵.
 - Belhassen se preguntó si la quinidina es el fármaco ideal para el SBr (el CDAI termina la FV pero no afecta su ocurrencia)¹.
 - Se recomendó la quinidina empírica en portadores asintomáticos de SBr, al conocer los resultados de un registro internacional¹⁶.
 - Se encontró utilidad de la quinidina en una nueva canalopatía cardíaca, relacionada con SCN5A, contracciones prematuras multifocales ectópicas relacionadas con Purkinje (*MEPPC*, por sus siglas en inglés)¹⁷.
- 2013: Viskin planteó que un medi-

camento que puede salvar la vida de algunos pacientes con SBr, es inaccesible en muchos lugares. Se basó en las opiniones de 273 médicos de 131 países (**Figura**)⁷.

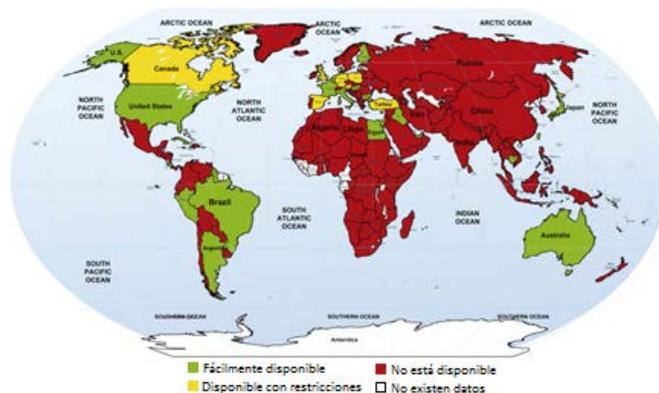


Figura. Disponibilidad de la quinidina en el mundo. Tomada de Viskin *et al.*⁷, con permiso de *Journal of the American College of Cardiology*.

EPÍLOGO

La quinidina se ha empleado en las siguientes enfermedades: FVI, SQTC, SBr, síndrome de repolarización precoz, tormenta eléctrica y recientemente, en una nueva canalopatía cardíaca relacionada con el SCN5A (*MEPPC*).

En las tres décadas pasadas, el grupo del Centro Médico de Tel-Aviv tomó la quinidina como alternativa terapéutica al CDAI en el SBr, con alta eficacia del bisulfato de quinidina para prevenir la inducibilidad de la FV¹.

La utilidad de la quinidina en el SBr fue establecida por: Yan y Antzelevitch (1999)¹⁸, Alings (2001)¹⁹, Belhassen (1999, 2002)^{20,21}, Hermida (2004)²², Mok (2004)²³, y Belhassen y Viskin (2004)²⁴.

En las **tablas 1 y 2** se muestran algunas características de este fármaco.

Tabla 1. Algunas características electrofisiológicas de la quinidina *in vivo*.

	PRE NAV	PRE SHP	PRE A	PRE V	PRE VAcc	
	↓↔↑	↑	↑	↑	↑	
Frecuencia sinusal	PR	QRS	QT	AH	HV	
	↔↑	↓↔↑	↑	↑	↓↔↑	↔↑

Leyenda: Aumento ↑, Disminución ↓, Sin cambio ↔

Tabla 2. Algunas características electrofisiológicas de la quinidina *in vitro*.

Característica	Efecto
Amplitud potencial de acción	↓
Duración potencial acción	↑
Q	↓
Potencial diastólico máximo	↔
Período refractario efectivo	↑
Velocidad de conducción	↓
Automatismo nodo sinusal	↔
Fase 4	↓

Leyenda: Aumento ↑, Disminución ↓, Sin cambio ↔

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belhassen B. Is quinidine the ideal drug for Brugada syndrome? *Heart Rhythm*. 2012;9(12):2001-2.
2. Yang F, Hanon S, Lam P, Schweitzer P. Quinidine revisited. *Am J Med*. 2009;122(4):317-21.
3. Viskin S. Idiopathic ventricular fibrillation "Le syndrome d'Haissaguerre" and the fear of J waves. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):620-2.
4. Selzer A, Wray HW. Quinidine syncope, paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias. *Circulation*. 1964;30(1):17-26.
5. Márquez MF, Bonny A, Hernández-Castillo E, De Sisti A, Gómez-Flores J, Nava S, *et al*. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: a case series and literature review. *Heart Rhythm*. 2012;9(12):1995-2000.
6. RuDusky BM. Quinidine as an antiarrhythmic. *Chest*. 2001;119(5):1617-8.
7. Viskin S, Wilde AAM, Guevara-Valdivia ME, Daoulah A, Krahn AD, Zipes DP, *et al*. Quinidine, a life-saving medication for Brugada syndrome, is inaccessible in many countries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2383-7.
8. Antzelevitch C, Fish JM. Therapy for the Brugada syndrome. En: Kass RS, Clancy CE eds. *Basis and treatment of cardiac arrhythmias*. New York: Springer-Verlag Berlín Heidelberg, 2006; p. 305-30.
9. Olsson G. Market withdrawal of quinidine bisulfate (kinidin durules) in 2006. *Heart Rhythm*. 2010;7(6):864.
10. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Excellent long-term reproducibility of the electrophysiologic efficacy of quinidine in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(3):294-301.
11. Viskin S, Antzelevitch C, Márquez MF, Belhassen B. Quinidine: a valuable medication joins the list of "endangered species". *Europace*. 2007;9(12):1105-6.
12. Viskin S, Wilde AAM, Tan HL, Antzelevitch C, Shimizu W, Belhassen B. Empiric quinidine therapy for asymptomatic Brugada syndrome: time for a prospective registry. *Heart Rhythm*. 2009;6(3):401-4.
13. Viskin S, Belhassen B, Wilde AAM. Irreplaceable antiarrhythmic medications are disappearing: the case of quinidine. *Heart Rhythm*. 2010;7(6):863.
14. Estes NAM, Page RL. Response – Irreplaceable antiarrhythmic medications are disappearing: the case of quinidine. *Heart Rhythm*. 2010;7(6):863-4.
15. Vardas PE, Kanoupakis EM. Old drugs never die; they just fade away. *Heart Rhythm*. 2010;7(6):864.
16. Adler A, Nordkamp LO, Crotti L, Schwartz P, Castelletti S, Veltmann C, *et al*. Empiric quinidine for asymptomatic Brugada syndrome – Preliminary results of an international registry. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1918-9.
17. Laurent G, Saal S, Amarouch MY, Béziau DM, Marsman RFJ, Faivre L, *et al*. Multifocal ectopic Purkinje-related premature contractions. A new SCN5A-related cardiac channelopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(2):144-56.
18. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation*. 1999;100(15):1660-6.
19. Alings M, Dekker L, Sadee A, Wilde A. Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24 (9 Pt 1):1420-2.
20. Belhassen B, Viskin S, Fish R, Glick A, Setbon I, Eldar M. Effects of electrophysiologic-guided therapy with Class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(10):1301-12.
21. Belhassen B, Viskin S, Antzelevitch C. The Brugada

- syndrome: is an implantable cardioverter defibrillator the only therapeutic option? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(11):1634-40.
22. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, *et al.* Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1853-60.
23. Mok NS, Chan NY, Chiu AC. Successful use of quinidine in treatment of electrical storm in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2004;27(6 Pt 1):821-3.
24. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Pharmacologic approach to therapy of Brugada syndrome: quinidine as an alternative to ICD therapy?. En: Belhassen B, Viskin S, eds. *The Brugada syndrome: from bench to bedside.* Oxford: Blackwell Futura, 2004; p. 202-11.