

Acción del bisulfato de quinidina sobre la concentración sérica de la digoxina

IGNACIO SZAPIRA*, ABDO R. ELJATIB

Policlínico "28 de Julio", Trelew, Chubut

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 5/84. Aceptado: 9/84

Dirección para separatas: Policlínico "28 de Julio", Trelew, Chubut, Argentina

En pacientes crónicamente digitalizados se analizó el efecto de la administración de quinidina por vía oral sobre el nivel sanguíneo de digoxina. Se incluyeron 26 pacientes con insuficiencia cardíaca de diversa etiología, digitalizados en forma crónica por más de dos años, y se les administró quinidina oral en dosis constantes durante 30 días. En nin-

guno de ellos hubo contraindicación formal para el uso de esa droga, ni indicación salvo la de los fines del presente estudio. Se determinó el nivel sanguíneo de digoxina antes de la administración de quinidina (D I). Treinta días después se efectuó un segundo dosaje de digoxinemia (D II). También se efectuaron otros análisis de laboratorio para corre-

Nº	Datos del paciente					Datos del laboratorio											
	Sexo	Edad	Peso	Origen de la ICC	Hto.	Hb.	Gluc.	DCE	Creat.	Ionograma Na ⁺	K ⁺	Colesterol HDL Total		Urea	Urico	Digoxinemias I II	
1	M	78	69	I. coron.	43	14	1,04	63	0,90	150	3,7	0,40	2,80	0,28	5,6	1,51	2,20
2	F	81	79	Ateroscl.	42	13,3	1,09	47	1,10	140	4,0	0,60	3,00	0,55	7,7	1,50	2,20
3	F	79	55	Ateroscl.	45	15	1,10	60	1,20	140	4,0	0,30	3,00	0,60	6,5	0,80	1,40
4	F	69	60	I. coron.	43	14,5	1,10	70	1,09	145	4,5	0,60	2,80	0,54	6,2	0,66	1,80
5	F	76	78	Ateroscl.	46	16	0,97	85	1,30	144	5,0	0,30	2,80	0,52	6,0	1,50	2,20
6	M	72	82	Ateroscl.	34	13,8	0,84	111	1,14	142	4,0	0,25	2,25	0,35	8,5	0,76	1,08
7	F	69	78	Ateroscl.	42	13,9	0,91	86	1,20	134	4,0	0,44	1,38	0,32	6,5	0,62	1,80
8	M	69	62	Ateroscl.	46	15	0,81	42	0,90	144	4,4	0,38	1,55	0,45	8,2	1,20	2,60
9	F	78	51	I. coron.	40	12	1,07	94	1,37	134	4,6	0,38	2,77	0,41	7,8	1,45	1,80
10	M	48	63	Hipert.	47	15,5	0,90	43	1,20	138	4,0	0,55	2,20	0,45	4,3	0,70	1,40
11	M	43	90	I. mitral	45	14,6	1,08	129	1,01	142	4,3	0,29	2,16	0,40	7,7	0,76	1,55
12	F	63	86	Hipert.	40	13	1,20	64	1,10	145	4,5	0,20	2,80	0,55	6,9	0,43	1,60
13	M	65	70	Hipert.	45	15	1,20	148	1,10	145	4,0	0,62	2,70	0,50	5,5	0,80	1,86
14	M	61	71	Est. aórt.	49	15	1,07	48	1,30	140	5,2	0,55	1,60	0,39	5,0	0,77	1,89
15	M	70	60	Ateroscl.	48	15	1,00	86	0,90	140	4,8	0,60	2,20	0,38	5,3	0,90	1,80
16	M	72	65	I. coron.	45	14	0,90	61	0,70	140	5,3	0,40	2,50	0,43	5,5	0,82	1,96
17	F	70	80	Ateroscl.	48	17	1,00	62	0,82	138	4,2		2,05	0,63	5,6	1,15	2,25
18	M	77	76	Ateroscl.	41	13	0,87	75	1,08	140	4,2	0,30	2,80	0,43	6,0	0,77	3,98
19	F	65	67	Ateroscl.	45	15	0,90	100	1,05	141	4,5	0,50	2,20	0,50	6,0	0,67	2,64
20	F	69	78	Ateroscl.	47	16	1,00	90	0,90	145	4,0	0,50	2,20	0,35	5,0	1,00	1,25
21	M	50	65	Postop. m.	48	16,5	0,90	100	0,90	140	4,3	0,30	2,00	0,40	6,5	0,79	2,20
22	M	56	68	Postop. a.	45	15	0,70	135	0,80	142	4,2	0,32	2,10	0,35	6,8	1,30	1,59
23	F	65	60	Ateroscl.	45	15	0,80	40	0,70	141	4,0	0,38	1,80	0,35	6,0	1,00	1,60
24	M	51	72	Ateroscl.	42	13,5	0,80	100	1,00	142	4,0	0,58	3,20	0,50	6,5	1,50	2,10
25	M	60	75	I. coron.	46	15	0,95	60	1,20	145	4,0	0,20	2,20	0,35	7,0	0,61	1,00

Fig. 1. Tabla general de datos obtenidos

DIGOXINEMIA en ng/ml

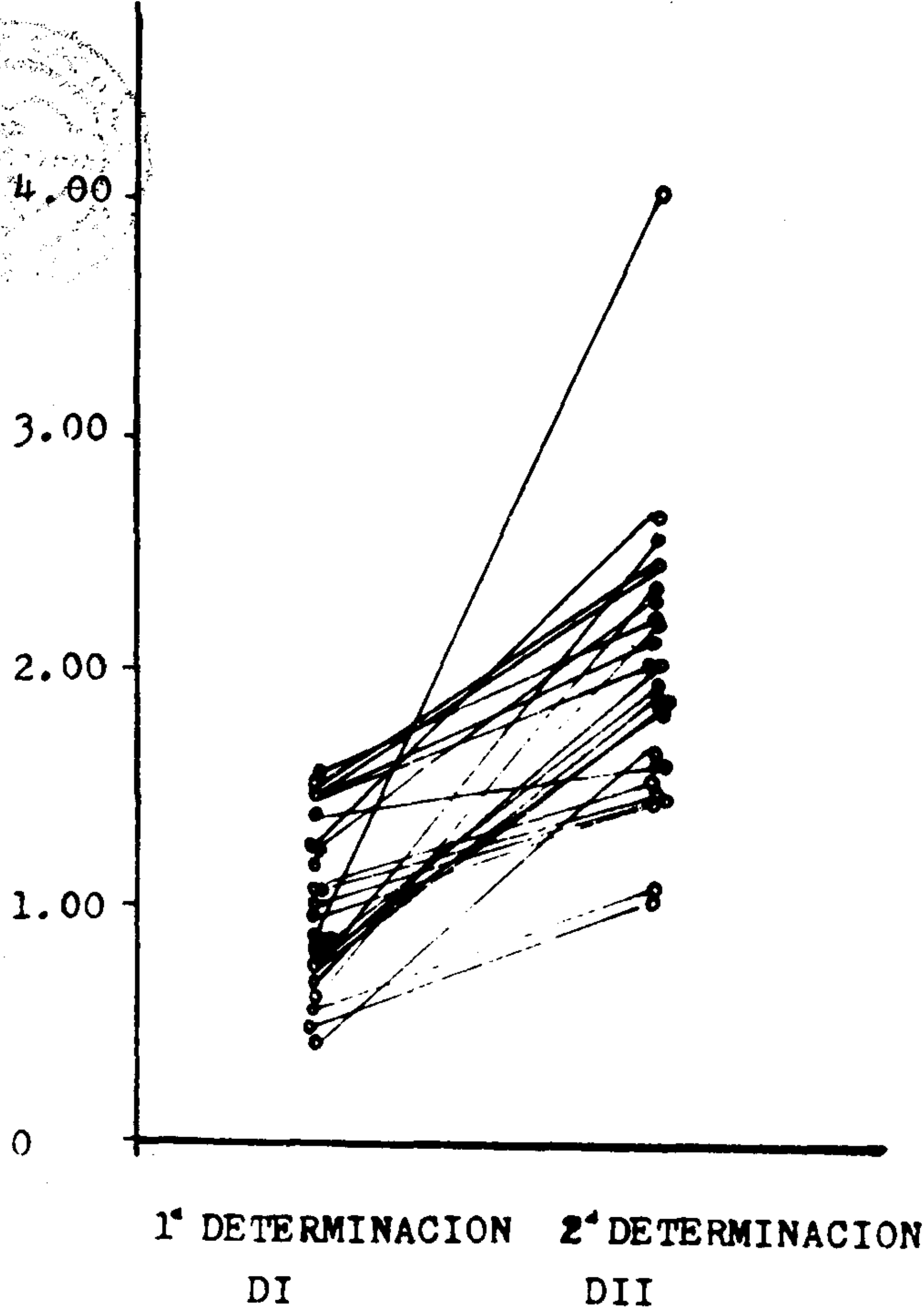


Fig. 2. Gráfico del seguimiento lineal de cada digoxinemia

Paciente	Incremento (+)	Porcentaje de aumento
1	0,69	145
2	0,70	146
3	0,60	175
4	1,14	272
5	0,70	146
6	0,32	142
7	1,18	290
8	1,40	216
9	0,35	124
10	0,70	200
11	0,79	193
12	1,17	372
13	1,06	232
14	1,12	245
15	0,90	200
16	1,14	245
17	1,10	195
18	3,21	516
19	1,97	394
20	0,25	125
21	1,41	278
22	0,29	122
23	0,60	160
24	0,60	140
25	0,39	163

$\bar{X} = 0,95 \pm 0,6$ $\bar{X} = 217,4\% \pm 94$

Fig. 3. Observaciones sobre el incremento en las digoxinemias, luego de 30 días de quinidina.

INCREMENTO DE LA DIGOXINEMIA
DII - DI

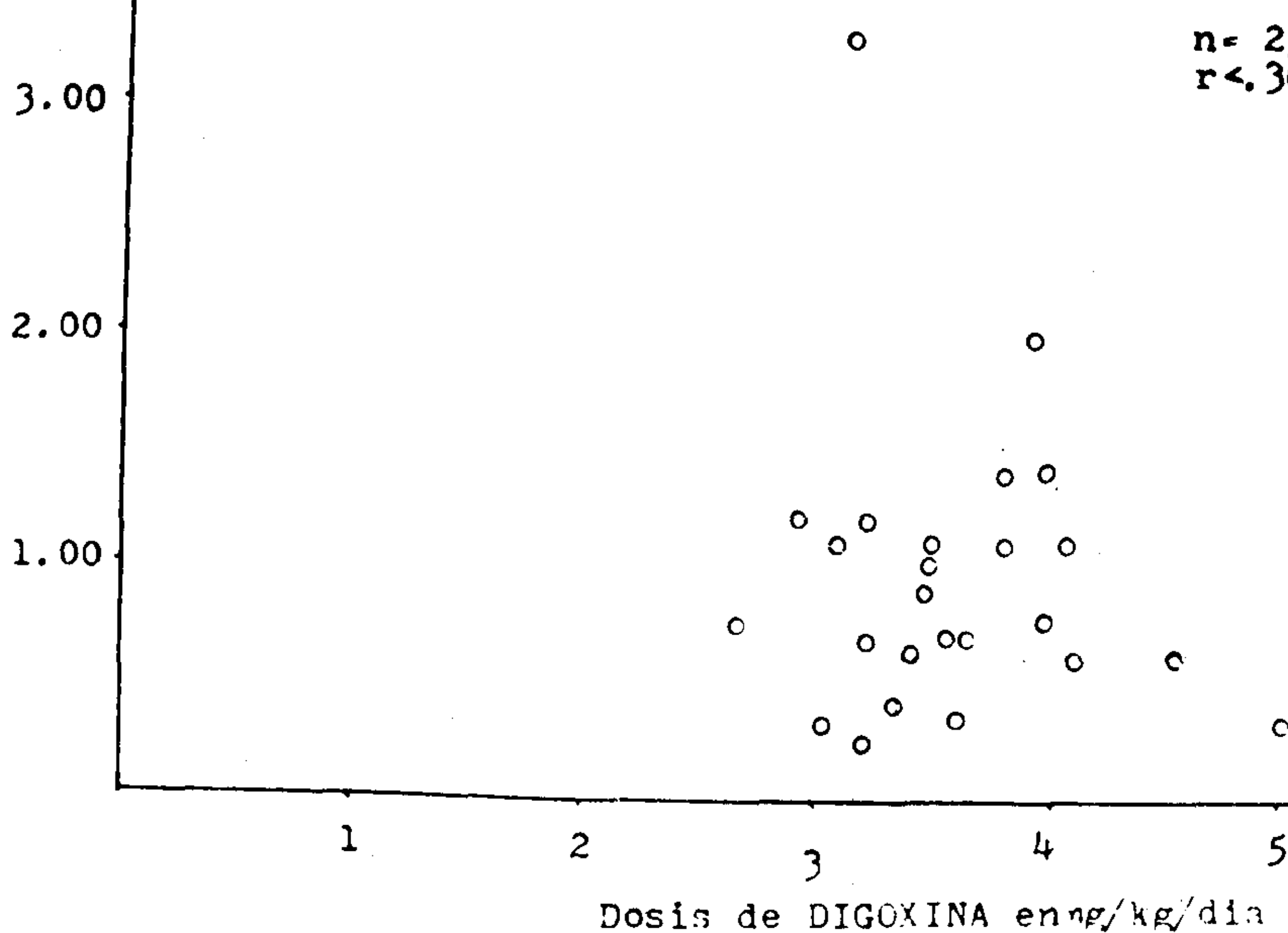


Fig. 4. Relación entre la dosis kg/día de digoxina y el incremento del nivel sanguíneo, luego de quinidina.

INCREMENTO EN LA DIGOXINEMIA
DII - DI

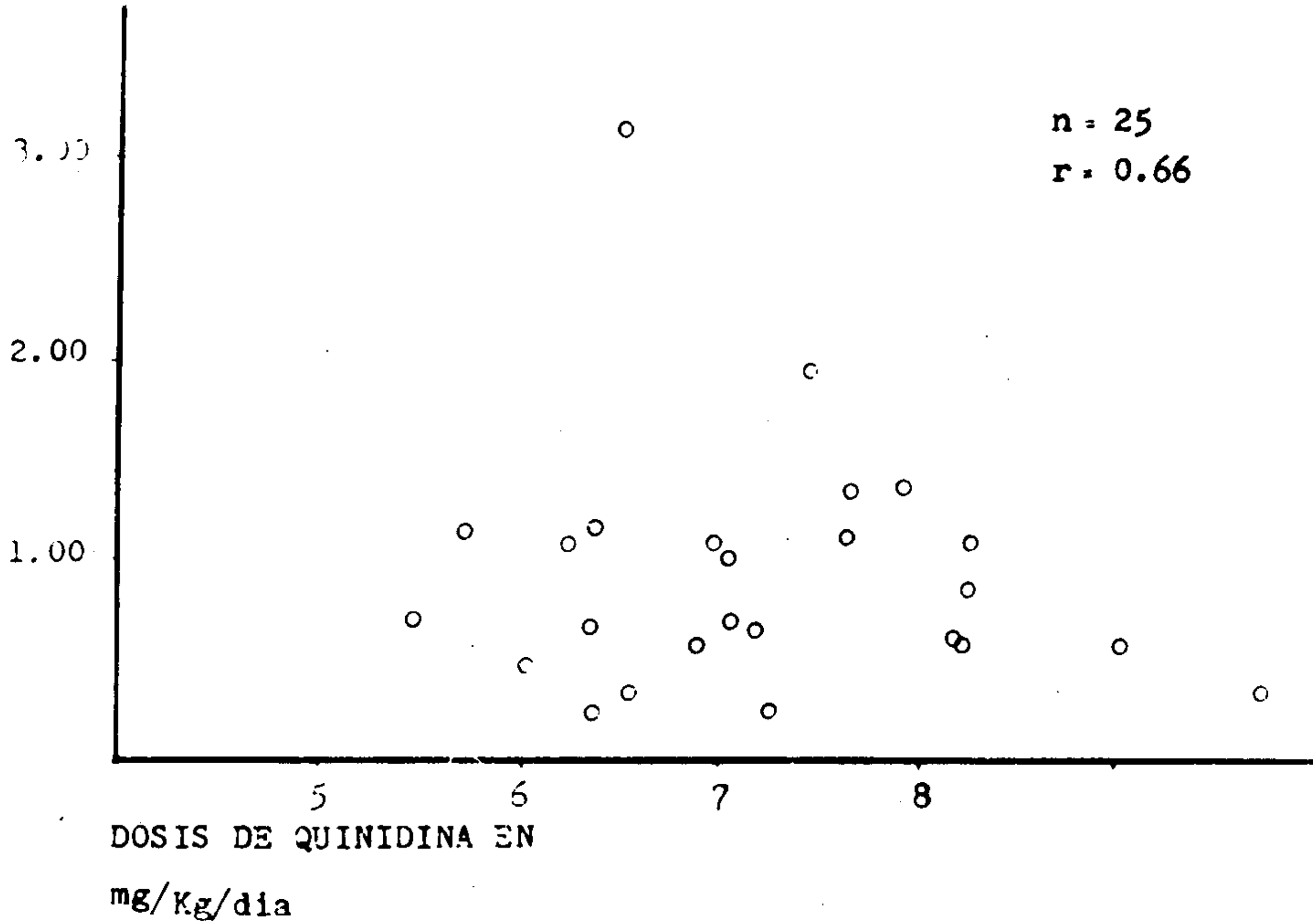


Fig. 5. Relación entre la dosis kg/día de quinidina y el incremento del nivel sanguíneo de digoxina.



INCREMENTO DE DIGOXINEMIA :
DII-DI

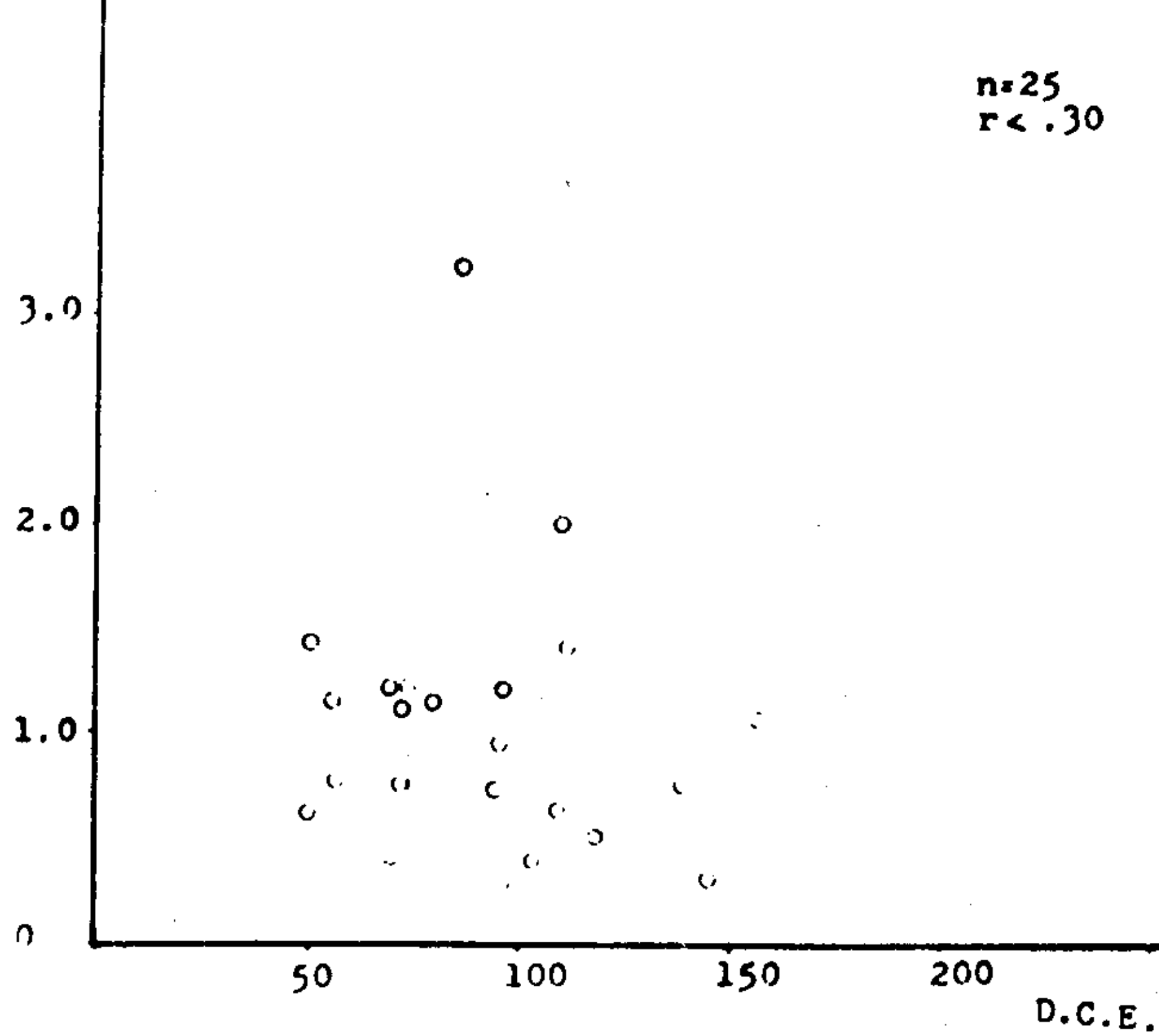


Fig. 6. Relación entre la depuración de la creatinina endógena (como expresión del funcionamiento renal) y el incremento de la digoxinemia, luego de la toma prolongada de quinidina.

Paciente	Incrementos para DCE		Valor de la DCE
	Normal >75	Reducida <	
1		0,69	63
2		0,70	47
3		0,60	60
4		1,14	70
5	0,70		85
6	0,32		111
7	1,18		86
8		1,4	42
9	0,35		94
10	0,	0,70	43
11	0,79		129
12		1,17	64
13	1,06		148
14		1,12	48
15	0,90		86
16		1,14	61
17		1,1	62
18		3,21	75
19	1,97		100
20	0,25		90
21	1,41		100
22	0,29		135
23		0,60	40
24	0,60		100
25		0,39	60
	n = 12 $\bar{X} = 1,07 \pm 0,79$	n = 13 $\bar{X} = 0,81 \pm 0,52$	n = 25 $\bar{X} = 77,8 \pm 32$

Fig. 7. Observaciones sobre el incremento en las digoxinemias, luego de quinidina y su relación con la función renal.

lacionar el comportamiento con otras variables clínicas (DCE para evaluar la función renal). Del análisis comparativo entre las dos determinaciones de digoxinemia y las otras variables surgen las siguientes conclusiones: 1) Todos los pacientes elevaron el nivel de digoxina en la segunda determinación (promedio de 0,96 a 1,87 ng/ml — $p < 0,0001$; $t_{26} = 7,58$ —). 2) No se observó relación entre el incremento en el nivel sanguíneo y la dosis (kg/día) de digoxina. 3) Hubo una relación débil entre el incremento de la digoxinemia y la dosis (kg/día) de quinidina ($r = 0,66$). 4) No se observó relación entre el mencionado incremento y la función renal ($r = 0,30$).

La administración simultánea de digoxina y quinidina es frecuentemente utilizada desde hace más de 50 años. La interacción digoxina-quinidina fue descubierta en 1976, cuando las determinaciones séricas de ambas drogas comenzaron a realizarse con frecuencia en diversos centros.

En 1978, varias publicaciones^{1, 2, 11} mostraron que el nivel sérico de digoxina se eleva por administración simultánea de quinidina. Para corroborar este hallazgo se diseñó un estudio abierto utilizando una preparación especial de quinidina.

MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron 26 pacientes de ambos sexos con edades entre 43 y 81 años y diagnóstico de insuficiencia cardíaca Grado III (según la NYA) de etiología diversa (Fig. 1) tratada con digital desde hacía más de dos años. Se les administró bisulfato de quinidina (Quini Durules N.R.) de liberación lenta por vía oral durante 30 días, en dosis de 500 mg por día en dos tomas.

El nivel sérico de digoxina fue determinado por el método de radioinmuno análisis (RIA) al comienzo del estudio, antes de la administración de quinidina (D I) y 30 días más tarde (D II). Se esperaron 30 días de tratamiento ininterrumpido para que la quinidina alcanzara su estado de equilibrio.

Conjuntamente con la D I se efectuaron estudios de laboratorio de rutina para disponer de un perfil clínico de cada paciente y en especial para detectar alguna relación entre el estado de la función renal y el comportamiento de la digoxina después de administrar quinidina.

RESULTADOS

La D I varió entre 0,43 ng/ml y 1,51 ng/ml (promedio: 0,96 ng/ml \pm 0,33 ng/ml) (Fig. 2).

La DII fue significativamente más alta: varió

entre 1 ng/ml y 3,98 ng/ml, con un promedio de 1,87 ng/ml \pm 0,60 ng/ml (Fig. 3).

DISCUSION

Ante estos simples hallazgos se buscó relacionar el incremento con alguna variable clínica.

Partiendo de la base de la administración de una dosis constante de digoxina (un comprimido diario de 0,25 mg), la dosis por kg/día es distinta en cada paciente debido al distinto peso de los mismos. Pensamos que a mayor dosis por kg/día, el incremento de la DII podía ser mayor. Sin embargo, mediante el análisis estadístico de las muestras (incremento de la DII en función de la dosis kg/día) comprobamos que no existía relación entre esas dos variables ($r = 0,30$) (Fig. 4).

Siguiendo igual razonamiento, nos planteamos si la dosis por kg/día de quinidina podía tener influencia sobre la DII. El mismo análisis estadístico mostró una ligera relación entre esas dos variables ($r = 0,60$) (Fig. 5).

Otros trabajos han mostrado que la administración de quinidina a pacientes digitalizados produce un aumento gradual y aun diario en la curva de digoxinemia, que llega a estabilizarse cuando se alcanza la impregnación con quinidina.^{6, 7} Para poder demostrar en forma inobjetable que el grado de incremento depende de la quinidinemia es imprescindible dosar su concentración, pero este procedimiento no está aún al alcance de nuestro laboratorio.

Finalmente, tratamos de correlacionar el incremento de la digoxinemia con la función renal. Tomando en cuenta la depuración de creatinina endógena (DCE), separamos dos grupos de pacientes (Figs. 6 y 7): los que presentan DCE normal y los deficitarios. Analizados estadísticamente, se comprobó que no hay relación entre déficit de la DCE y aumento de la DII (falta de separación estadística entre los dos grupos).^{8, 9}

Si bien durante el período de observación no se presentaron signos clínicos de intoxicación digital, a pesar de cifras bastante elevadas de DII en algunos casos, tampoco fue el objeto de este trabajo estudiar toxicidad, dado que solamente nos circunscribimos a detectar la existencia de incremento y su posible relación con alguna variable clínica.^{1, 2, 6, 10}

SUMMARY

The purpose of this investigation was to determine if quinidine will exert some effect on the digoxinemia in patients under chronic digoxine treatment. Twenty six patients were selected with congestive heart failure of different causes. They received

digoxine chronically and continuously for two years or more. The clinical evolution and the effect and tolerance to this drug (digoxin) were correct. Each of the 26 patients received a constant dosis of quinidine (500 mg a day) during 30 days continuously. None of them had indication or contra-indication to quinidine administration, except the purpose of this work. First we determined the digoxin blood level before (DI), and after (DII) 30 days of quinidine administration. We have also study the renal function based upon laboratory findings. From the comparison of D I and D II, we found: 1) All patients increased the digoxin blood level after quinidine administration: DII $\bar{X} = 0.96 \text{ ng/ml} \pm 0.33$; DII $\bar{X} = 1.87 \text{ ng/ml} \pm 0.80$ ($p < 0.001$) ($t_{26} = 7.581$). 2) No relation in the digoxin blood level increment and the dose kg/day of digoxin ($r < 0.30$). 3) No relation in the digoxin level (DII) and the renal function ($r < 0.30$). 4) Soft relation between digoxinemia increment and the dosis kg/day of quinidine ($r < 0.66$).

BIBLIOGRAFIA

1. Leahey EB Jr, Reiffel JA, Drusin RE et al: Interaction between digoxin and quinidine. JAMA 240: 533, 1978.
2. Leahey EB Jr, Reiffel JA, Giardinae G et al: The effect of quinidine and other antiarrhythmic drugs on serum digoxin. Am Intern Med 92: 605, 1980.
3. Ejinsson G: Effect of quinidine on plasma concentration of digoxin. Br Med J 1: 279, 1978.
4. Schenck-Gustafsson K et al: Cardiac effect of treatment with quinidine and digoxin. Am J Cardiol 51: 772, 1983.
5. Bigger JT et al: Quinidine and digoxin. An important interaction. Drugs 24: 229, 1982.
6. Bigger JT Jr: La interacción quinidina-digoxina. Conceptos modernos sobre enfermedades cardiovasculares 51 (1), 1982.
7. Schenck-Gustafsson K, Dohlquist R: Pharmacokinetics of digoxin in patients subjected to the quinidine-digoxin interaction. Br J Clin 11: 181, 1981.
8. Steiness E: Renal tubular secretion of digoxin. Circulation 50: 103, 1974.
9. Fenster PE: Digoxin-quinidine interaction in patients with chronic renal failure. Circulation 66: 1277, 1982.
10. Walker AM: Drug toxicity in patients receiving digoxin and quinidine. Am Heart J 103: 1025, 1983.
11. Doering W, Koning E: Anstieg der digoxina Konzentration im serum unter chinidin medikation. Med Clin 73: 1085-1088, 1978.