

Idiosincrasia a la quinidina

J. Iturralde* / S. Larripa* / C. Serón* / J. Izura* / F. Labayen* / E. Maraví*

RESUMEN

La quinidina es un fármaco antiarrítmico muy utilizado en el tratamiento crónico de las arritmias, sobre todo auriculares. Aunque sus efectos secundarios pueden darse en un tercio de los pacientes que lo toman, el síncope por quinidina ocurre en un 1-8 %. No obstante, sobre esta última complicación no hemos encontrado en la literatura revisada de los últimos años, trabajos específicos sobre el tema. Por eso, a propósito de un caso que presentó una idiosincrasia a la quinidina con graves complicaciones (síncope, torsade de pointes, shock cardiogénico, insuficiencia respiratoria aguda, resistencia al nitroprusiato), hacemos un resumen de los efectos secundarios e interacciones de la quinidina, así como de precauciones para prevenir su intoxicación y del tratamiento en caso de que ésta se produzca.

Introducción

La corteza de quina se utilizó desde 1638 para el tratamiento de la malaria. El dextroisómero de la quinina descrito por primera vez en 1648 por Van-Hywinger fue denominado quinidina por Pasteur en 1853 e introducida para el tratamiento en 1919. Es uno de los antiarrítmicos que con más frecuencia se usa para la terapia oral crónica¹⁻³. Es mal tolerada en un 30 % de los pacientes^{4, 5}. Puede inducir síncope en un 1-8 %^{6, 7}. Esta sintomatología ha sido observada con niveles terapéuticos en plasma y puede estar causada por cambios bruscos en la dosificación o en los niveles de potasio en sangre^{3, 4, 7-9}. En algunos casos, aun a muy pequeñas dosis, produce graves cuadros de idiosincrasia con hipotensión, depresión respiratoria, convulsiones y fibrilación ventricular recidivante^{2, 6, 10}. Estos cuadros suelen

ocurrir sobre todo en la primera semana de tratamiento^{5, 7}.

Presentamos un caso de idiosincrasia a la quinidina que ingresó con un fibrilo-flutter auricular, que fue rebelde al tratamiento con amiodarona y digoxina. Al segundo día de tratamiento con poligalacturonato de quinidina (6 comprimidos de 275 mg en total) presenta un cuadro de síncope con algunos síntomas de cinchonismo, episodios de fibrilación ventricular y torsade de pointes. Posteriormente se objetivó shock cardiogénico rebelde al tratamiento y cuadro de resistencia al nitroprusiato con sospecha de intoxicación por tiocianatos. Es nuestro caso, a pesar de las graves complicaciones, la paciente sobrevivió.

Observación clínica

Paciente de 60 años que acude al Servicio de Urgencias de nuestro Hospital, por presentar, desde quince días antes, malestar general y taquicardias ocasionales. Catorce horas antes de su llegada al centro, tiene sensación de opresión retroesternal, palpitaciones y disnea. Es ingresada en el Servicio de Medicina Interna, donde se comprueba la existencia de una taquiarritmia. Al ser ésta rebelde al tratamiento y empeorar el estado de la paciente, se traslada a la UCI, donde ingresa a las 22 horas. Entre sus antecedentes destaca hipertensión sin tratamiento en la actualidad y cólicos renales de repetición. Ingresada en diciembre de 1982 por angor y taquiarritmia. Se hallaba sometida a un tratamiento, seguido irregularmente, con diuréticos y betabloqueantes, llevando un año sin tomar estos últimos. No tenía alergias medicamentosas conocidas. En la exploración física se encontró una paciente con mal aspecto general, algo pálida, bien hidratada. TA 110/80 mm Hg. FC 160 lat/min. Auscultación pulmonar con estertores subcrepitantes aislados en tercios inferiores de ambos hemitórax. Resto de la

exploración sin anormalidades. En el ECG había arritmia por fibrilación auricular con respuesta ventricular de 150 lat/min. eje a 60°, extrasistolia ventricular, ondas r amputadas en V₁, V₂ V₃, onda T negativa isquémica en V₂ y V₃. Sobrecarga sistólica de ventrículo izquierdo, QT dentro de la normalidad. En la radiografía de tórax destacaban cardiomegalia, hilios agrandados, diafragmas borrados e imágenes de edema pulmonar.

La analítica de ingreso fue normal, salvo una glucemia de 295 mg/dl. El tratamiento de ingreso fue: digoxina, amiodarona, insulina, lidocaína, diuréticos y nitroglicerina tópica. Tras 72 horas de ineffectividad de la amiodarona en perfusión se decide iniciar tratamiento con poligalacturonato de quinidina, 275 mg/4 h. El QT era normal y el QRS no estaba ensanchado tras 60 min de la primera dosis. El cuarto día de su ingreso, a las 12 horas, toma el 6.º comprimido de 275 mg de quinidina y un comprimido de 80 mg de oxprenolol. A los 60 min presenta sudoración intensa, extrasistolia ventricular, mareo, tinnitus, visión borrosa, taquipnea (50 resp/min), cianosis, bradicardia y shock. Seguidamente entra en ritmo sinusal a 45 lat/min. Se instaura tratamiento con dextrans-40, dopamina, nitroprusiato, corticoides, atropina, isoproterenol y bicarbonato sódico. Se agrava el cuadro de insuficiencia respiratoria y presenta un coma por anoxia cerebral. Se decide intubación orotraqueal y ventilación mecánica con respirador manométrico tipo Bird Mark 8. A las cuatro horas del comienzo del cuadro, presenta una taquicardia ventricular que cede con shock eléctrico de 120 julios. Tiene ya un QT alargado (QTc 0,37 mseg, QT 0,80 mseg) (Fig. 1). Se le coloca catéter de Swan-Ganz 7 F por vena subclavia derecha. Durante el procedimiento presenta tres crisis de fibrilación ventricular que ceden con lidocaína. En las siguientes 6 horas presenta 4 episodios de torsade de pointes, cediendo el primero con un shock

* Unidad de Medicina Intensiva. Hospital de la S. S. "Virgen del Camino". Pamplona.

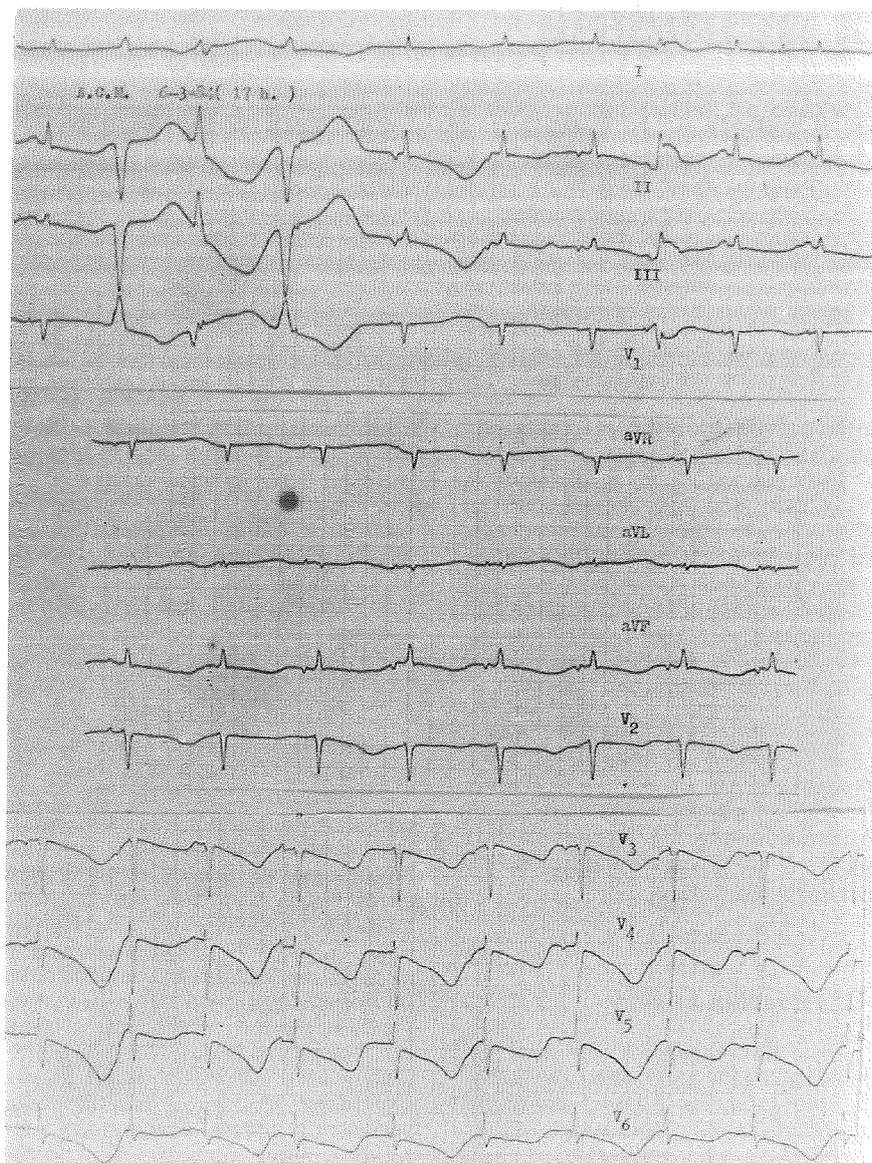


Fig. 1.—ECG practicado en cuarto día de ingreso a las 4 horas del comienzo del cuadro de idiosincrasia quinidínica. Se observa un QTc: 0,37 msec y un QT: 0,80 msec.

eléctrico de 120 julios y el resto espontáneamente (Fig. 2). Los niveles de potasio en sangre fueron normales. Al 5.º día de su ingreso, los datos hemodinámicos observados nos demuestran la existencia de una insuficiencia cardíaca grado IV de Forrester (Fig. 3), con un trabajo sistólico de ventrículo izquierdo muy bajo, por lo que estaba en tratamiento con dopamina, nitroprusiato, lidocaína, isoproterenol. La paciente estaba en ritmo sinusal con QT normal y extrasistolia ventricular. Auscultatoria y radiográficamente con un cuadro de edema pulmonar. Se le cambió el respirador Bird por un respirador volumétrico tipo Servo-900. La madrugada del 6.º día presentó una resistencia al nitroprusiato, inefectivo

a dosis de 3,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A la vez, la paciente presentó: malestar general, franca cianosis labial, sudoración fría, mala perfusión periférica. Se sospechó una intoxicación por tiocianato y se suspendió el nitroprusiato. Se programó posteriormente fentolamina a dosis de 0,1 mg/min, debido a las altas resistencias vasculares periféricas (Fig. 3). La digoxinemia del 4.º día de su ingreso fue de 0,8 ng/ml. A los 8 días de su ingreso se desconecta del respirador y se desintuba. A los 12 días va regresando la insuficiencia cardíaca, aunque persiste una taquicardia dopamín-dependiente. A las dos semanas de su ingreso está en ritmo sinusal, se disminuyen las dosis de inotrópicos y se comienza con prazosín por vía oral.

Se descartó la existencia de un feocromocitoma, obteniéndose cifras normales de catecolaminas en sangre y orina. La evolución de las resistencias vasculares periféricas y pulmonares, presión capilar pulmonar, índice cardíaco y trabajo sistólico del ventrículo izquierdo en relación al tratamiento administrado queda reflejado en la figura 3. Asimismo la figura 4 muestra las variaciones del shunt pulmonar en relación al tratamiento ventilatorio administrado. El 22-III-1984 se traslada a la paciente al Servicio de Medicina Interna, tras 20 días de estancia en la UCI, siendo dada de alta definitiva el 11-IV-1984 tras 42 días de estancia en el Hospital.

Discusión

La quinidina se utiliza en forma de sulfato, gluconato, bisulfato y poligalacturonato, siendo la más común el sulfato de quinidina. Se absorbe casi completamente en aparato digestivo (mejor con pH bajo en estómago) y el 80 % se liga a la albúmina del plasma. Alcanza su concentración sanguínea máxima a las 2-3 horas de la dosis oral, el sulfato, y a las 3-4 horas el poligalacturonato, manteniéndose durante 6 horas^{4, 5, 11}. Sin embargo parecen persistir concentraciones elevadas en plasma durante más tiempo, con este último¹. En sujetos normales, la concentración inicial de quinidina en sangre es de 0,43-1,14 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Los niveles terapéuticos oscilan según distintos autores entre 0,3-5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ⁴, 2,3-6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{1, 12, 13}, 2-7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ¹¹ y los niveles de toxicidad entre 5-7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ⁵ y más de 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{4, 11}. La mayor parte de la dosis de quinidina es excretada como metabolitos hidroxilados y un 15-20 % lo es, sin cambios. Las dosis usuales son de 200-400 mg c/2-4 horas, con un máximo de 3 g/día, siendo la dosis de mantenimiento de 100-200 mg 3-6 veces al día. La quinidina es mal tolerada en un 30 % de los pacientes. Los síntomas más comunes son: disturbios gastrointestinales, anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, sabor amargo, dolor abdominal, calambres. Puede inducir síncope en un 1-8 % por arritmias cardíacas precipitantes, tales como, flutter auricular, taquicardia ventricular y asistolia^{6, 7, 11}. Tales cambios han sido observados en presencia de niveles terapéuticos en plasma^{4, 7, 8}, con dosis de mantenimiento e incluso con dosis test de prueba². En nuestro caso no podemos aportar el nivel de quinidina en sangre por no realizarse esta prueba en nuestro laboratorio, pero prácticamente creemos que los niveles no fueron ni siquiera los terapéuticos, pues el cuadro de idiosincrasia co-

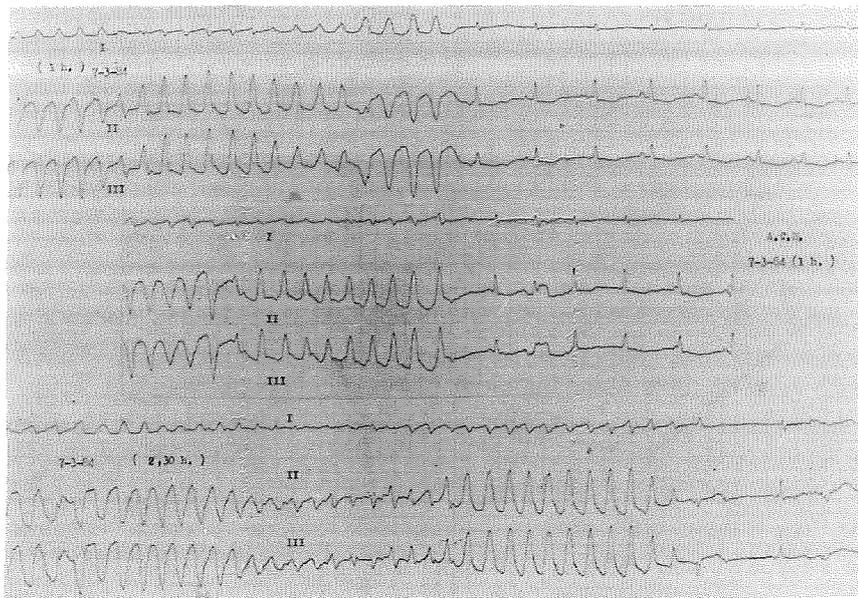


Fig. 2.—ECG practicado en la madrugada del cuarto al quinto día de ingreso que recoge dos episodios de Torsade de Pointes que ceden espontáneamente.

menzó cuando la paciente había tomado solamente 6 comprimidos de quinidina.

La intoxicación por quinidina se denomina cinchonismo y sus síntomas son: dolor de cabeza, tinnitus, vértigo, fiebre, náuseas, mareos, pérdida de audición, trastornos visuales (diplopia, fotofobia, percepción de color alterada, escotomas, neuritis óptica), arritmias ventriculares severas, acidosis, bloqueos cardíacos, erupciones en la piel^{1, 4, 5, 10, 11}. Según Bigger y cols.⁵, la quinidina puede causar síncope o muerte repentina por cuatro causas: 1) taquicardia ventricular polimórfica en pacientes con sobredosis de quinidina; 2) toxicidad digital causada por quinidina; 3) es el detonante de una taquicardia ventricular en pacientes con síndrome de QT largo; 4) inducción de taquicardia ventricular en pacientes con infarto de miocardio previo o cardiomiopatía. Las dos primeras muestran incremento en suero de las concentraciones de quinidina digital. Las dos

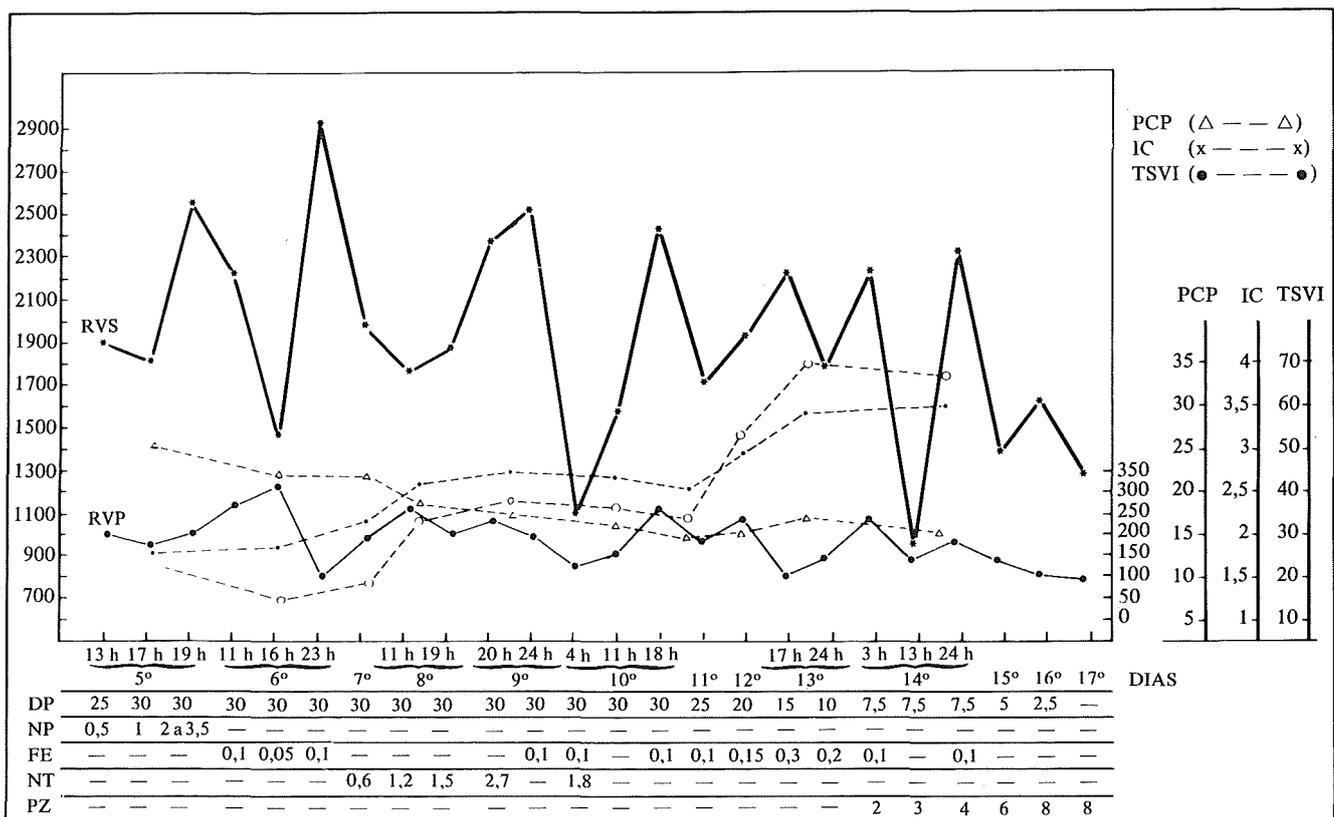


Fig. 3.—Evolución de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, presión capilar pulmonar, índice cardíaco y trabajo sistólico del ventrículo izquierdo a lo largo de su estancia en UCI y en relación con el tratamiento con dopamina, nitroprusiato, fentolamina, nitroglicerina y prazosin.

prolongación del QT sin ensanchamiento del QRS, durante el síncope, es poco frecuente¹⁴. Lo normal es que se ensanche el QRS más del 50 % de su medida normal. La dosis necesaria para la cardioversión con quinidina puede ser cercana a la tóxica, por lo que si al cabo de 6-8 días no se obtiene ritmo sinusal, se debe recurrir a otro tratamiento. No se deben dar más de 0,6 g/2 horas ni pasar de 3 g/día^{1, 11}. El amplio límite de la vida media de la quinidina (2,2 a 16,2 horas) indica la necesidad de individualizar la dosis¹⁹. Se debería tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca previa y personas de edad avanzada^{15, 19}. En nuestro caso a las dos horas de la primera dosis de prueba el QT era normal y el QRS no estaba ensanchado, por lo que se decidió continuar el tratamiento. No obstante dado el peligro de idiosincrasia, como tuvo lugar en nuestro caso al sexto comprimido se debería controlar el ECG tras las tomas siguientes a la dosis test, por lo menos las primeras 24-48 horas.

Respecto al tratamiento del síncope y arritmias graves por la idiosincrasia o intoxicación a la quinidina existen varios métodos. Todos los autores están de acuerdo en una reanimación inicial si fuera necesario. En caso de taquicardia ventricular paroxística o fibrilación ventricular se emplea lidocaina^{2, 8, 9, 11}, drogas adrenérgicas (isoproterenol)^{2, 5, 7, 8, 25} y difenilhidantoína^{8, 9}, sobre todo estas dos últimas en torsade de pointes. Se emplea lactato sódico para corregir las alteraciones electrolíticas^{2, 5, 8, 10}. En taquicardias ventriculares recurrentes se emplea marcapasos endocavitario^{7, 8, 25}. Se debe corregir la hipokaliemia e hipomagnesemia⁷. A veces es necesario electro-shock⁸. Para eliminar la quinidina se puede emplear diálisis, acidificación urinaria⁴ o hemoperfusión³³. Los betabloqueantes parecen proporcionar protección (efecto depresor en la excitabilidad ventricular) contra algunas anomalías electrocardiográficas inducidas por quinidina y síncope por fibrilación ventricular³¹. La terapia debe ser continuada hasta que todos los signos electrocardiográficos del "efecto quinidínico" hayan desaparecido.

Bibliografía

- Duclos F, Armenta M y Zambrano J. *Comunicación sobre fármacos: Quinidina*. En "Diagnóstico y tratamiento de las arritmias cardíacas". Editado por Bayés A y Cosin J. Doyma Ediciones S. A., Barcelona 1978, pp. 764-769.
- Kaplinsky E, Yahini JH, Barzilai J y Neufeld HN. *Quinidine syncope; report of a case successfully treated with lidocaine*. Chest 62: 764-766, 1972.
- Markiewicz W, Winckle R, Binetti G, Kernoff R y Harrison DC. *Normal myocardial contractile state in the presence of quinidine*. Circulation 53: 101-106, 1976.
- Fitzgerald JD. *Cardiovascular pharmacology*. En "Care of the critically ill patient". Editado por Tinker y Rapin M. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1983, pp. 292-294.
- Bigger JT y Coromilas J. *Cardiac Arrhythmias and antiarrhythmic drugs*. En "Critical Care (State of the art)". Editado por Shoemaker WC y Leigh W. The Society of critical care medicine. California 1983, vol. IV, H 28-31.
- Bauman JL, Bauerfeind RA, Hoff JV, Strassberg B, Swiryn S y Rosen KM. *Torsade de pointes due to quinidine: Observations in 31 patients*. Am Heart J 107: 425-430, 1984.
- Swiryn S y Kim SS. *Quinidine-induced syncope*. Arch Intern Med 143: 314-316, 1983.
- Anderson JL y Mason JW. *Successful treatment by overdrive pacing of recurrent quinidine syncope due to ventricular tachycardia*. Am J Med 64: 715-718, 1978.
- Koster RW y Wellens HJJ. *Quinidine induced ventricular flutter and fibrillation without digitalis therapy*. Am J Cardiol 38: 519-523, 1976.
- Alegria E. *Manual de farmacoterapia cardiovascular. Medicamentos antiarrítmicos*. EUNSA. Pamplona 1977, Cap. IV.
- Mc Evoy GK y Mc Quarrie GM. *American hospital formulary service*. Drug information: Cardiac drugs 24: 04, 489-493, 1984.
- Conrad KA, Molk BL y Chidsey CA. *Pharmacokinetic studies of quinidine in patients with arrhythmias*. Circulation 55: 1-8, 1977.
- Kessler K, Lowenthal D, Warner H, Gibson T, Briggs W y Reindenberg MM. *Quinidine elimination in patients with congestive heart failure or poor renal function*. N Eng J Med 290: 706-709, 1974.
- Koenig W y Schinz AM. *Spontaneous ventricular flutter and fibrillation during quinidine medication*. Am Heart J 105: 863-865, 1983.
- Ochs HR, Greenblatt DJ, Woo E y Smith TW. *Reduced quinidine clearance in elderly persons*. Am J Cardiol 42: 481-485, 1978.
- Data JL, Wilkinson GR y Nies AS. *Interaction of quinidine with anticonvulsant drugs*. N Eng J Med 294: 699-702, 1976.
- Das G. *Digoxin-quinidine interaction (letter)*. Am J Cardiol 49: 495, 1982.
- Doherty J, Straub B y Murphy ML. *Digoxin-quinidine interaction. Changes in canine tissue concentration from steady with quinidine*. Am J Cardiol 45: 1.196-1.200, 1980.
- Walker AM, Cody RJ Jr, Greenblatt DJ y Jick H. *Drug toxicity in patients receiving digoxin and quinidine*. Am Heart J 105: 1.025-1.028, 1983.
- Reiffel JA, Leahey EB, Drusin RE, Heissenbuttel RH y Lovejoy WF. *A digoxin-quinidine adverse drug interaction (Abstract)*. Am J Cardiol 41: 368, 1978.
- Bigger JT Jr. *The quinidine-digoxin interaction*. Int J Cardiol 1: 109-116, 1981.
- Bigger JT Jr. *The quinidine-digoxin interaction. What do we know about it?* N Eng J Med 301: 779-781, 1979.
- Tartini R, Steinbrunn W, Kappenberger L y Meyer UA. *Dangerous interaction between amiodarone and quinidine*. Lancet I: 1.327-1.329, 1982.
- Keren A, Tzivioni D, Gottlieb S, Benhorin J y Stern S. *Atypical ventricular tachycardia (torsade de pointes) induced by amiodarone; Arrhythmia previously induced by quinidine and disopyramine*. Chest 81: 384-386, 1982.
- Khan MM, Logank R, Mc Comb JM y Adgey AAJ. *Management of recurrent ventricular tachyarrhythmias associated with QT prolongation*. Am J Cardiol 47: 1.301-1.308, 1981.
- Puritz R, Henderson MA, Baker SN y Chamberlain DA. *Ventricular arrhythmias caused by prenylamine*. Br Med J 2: 608-609, 1977.
- Rouby JJ, Gory J, Bourrelli B, Glaser P y Viers P. *Resistance to sodium nitroprusside in hypertensive patients*. Crit Care Med 10: 301-304, 1982.
- Cottrell JE, Patel K, Casthely P, Klein A y Turndorf H. *Nitroprusside tachyphylaxis without acidosis*. Anesthesiology 49: 141-142, 1978.
- Amaranath L y Kellermeyer WF Jr. *Tachyphylaxis to sodium nitroprusside*. Anesthesiology 44: 345-348, 1976.
- Vesey CJ, Cole PV y Simpson PJ. *Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside in man*. Br J Anaesth 48: 651-660, 1976.
- Levi GF y Proto C. *Combined treatment of atrial fibrillation with quinidine and beta-blockers*. Br Heart J 34: 911-914, 1972.
- Carlner RH, Crouthamel WG, Fisher ML y cols. *Quinidine therapy in hospitalized patient with ventricular arrhythmias*. Am Heart J 98: 708-715, 1979.
- Haapanen EJ y Pellinen TJ. *Hemoperfusion in quinidine intoxication*. Acta Med Scand 210: 515-516, 1981.
- Gaughan CE, Lown B, Lanigan J, Voukydis P y Besser HW. *Acute oral testing for determining antiarrhythmic drug efficacy. I. Quinidine*. Am J Cardiol 38: 677-684, 1976.

QUINIDINE IDIOSYNCRASY

Summary

Quinidine is a widely used antiarrhythmic drug in the chronic treatment of arrhythmias, especially in the atrial forms. Though its secondary effects may occur in 30 % of patients, the quinidine syncope only occur in 1-8 %. Nevertheless, about this last complication specific publications concerning the matter have not been found in the revised bibliography of the last years. For the purpose of a case which presented a quinidine idiosyncrasy with serious complications (syncope, torsade de pointes, cardiogenic shock, acute respiratory failure, nitroprusside resistance), a summary of secondary effects, quinidine interactions, intoxication's prevention, and treatment is done.

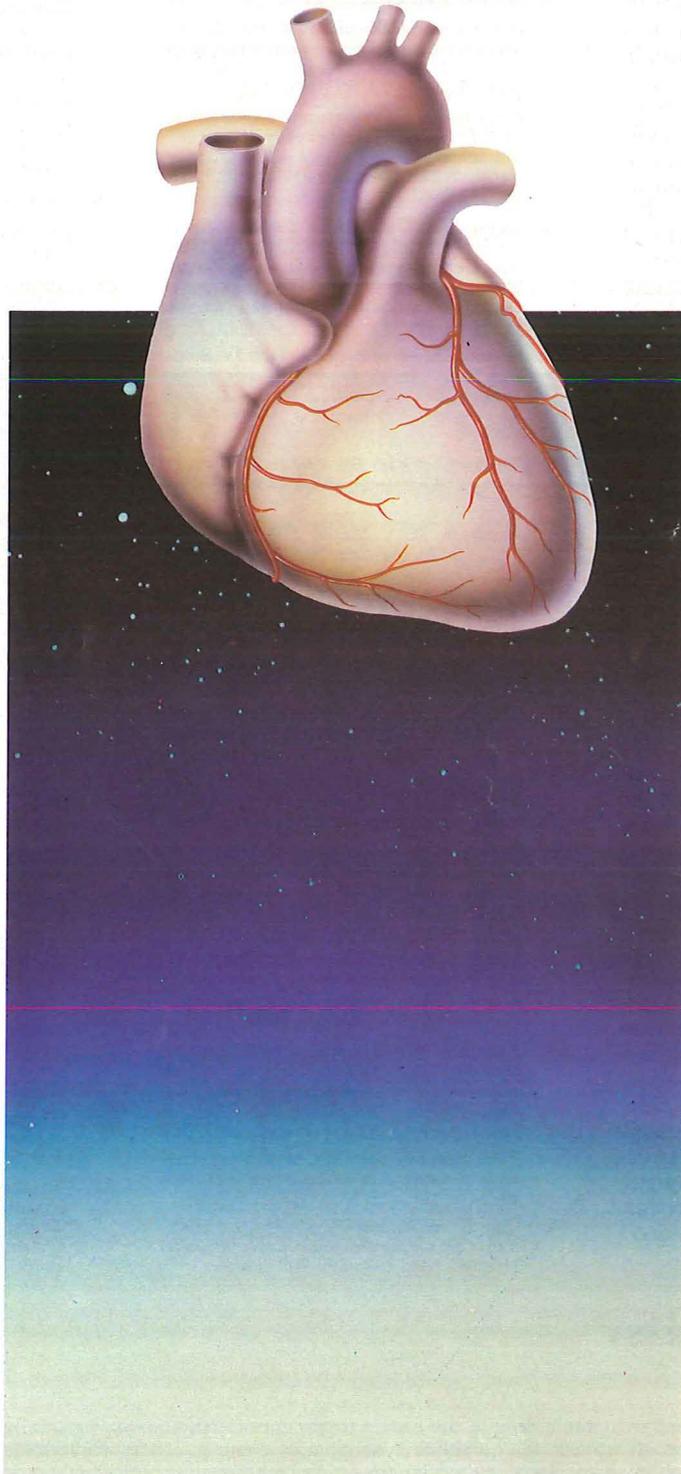
MASDIL[®]

Diltiazem

ESTEVE

Antagonista de los Ca²⁺

La nueva
terapéutica
antianginosa
que reúne
eficacia y
seguridad
clínicas.



Composición

Cada comprimido contiene:
Diltiazem clóhidrato 60 mg.
Excipiente, c.s.

Indicaciones

Angina de esfuerzo y de reposo.
Angina de Prinzmetal. Insuficiencia coronaria.
Profilaxis de la cardiopatía isquémica.
Tratamiento de las secuelas anginosas postinfarto.

Dosificación

Un comprimido, tres veces al día, después de las principales comidas.

Contraindicaciones

No se administrará a mujeres gestantes.

Precaución

Se aconseja prudencia al asociarlo con hipotensores y betabloqueadores, ya que puede aumentar sus efectos (hipotensión, bradicardia).

Interacciones

No se han registrado.

Efectos secundarios

Pueden presentarse discretas pirosis y malestar gástrico. Raras veces, se registran rubor facial y cefaleas. Se ha informado sobre elevaciones pasajeras de GOT y GPT. Los síntomas mareo, astenia y bradicardia que pueden raramente aparecer como consecuencia de una hipotensión ortostática, aconsejarán la reducción o interrupción del tratamiento.

Intoxicación y su tratamiento

En caso de ingestión masiva accidental se procederá al lavado de estómago y tratamiento sintomático.

Presentación y P.V.P.

Envase de 30 comprimidos 1.740,—
Ptas. (imp. incl.).



Laboratorios
Dr. ESTEVE. S. A.

Av. Virgen de Montserrat, 221 - 08026 Barcelona