

2 Ej. No. 23

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS DE QUINIDINA

Trabajo Monográfico

**Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

p r e s e n t a

MARTHA ELBA COSIO LUNA



**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

MEXICO, D. F.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Introducción	Pág. 1
CAPITULO I PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	Pág. 1
CAPITULO II METODOS DE VALORACION EN FLUIDOS BIOLOGICOS	Pág. 7
CAPITULO III ASPECTOS FARMACOLOGICOS	Pág. 17
CAPITULO IV FARMACOCINETICA	Pág. 30
CAPITULO V BIODISPONIBILIDAD	Pág. 42
CAPITULO VI CONCLUSIONES	Pág. 52
CAPITULO VII BIBLIOGRAFIA	Pág. 54

INTRODUCCION

La quinidina es un alcaloide derivado de una especie chinchona ampliamente utilizado en el tratamiento de arritmias cardíacas. Hasta hace pocos años, la elección de una preparación de quinidina, así como la dosis y el régimen de dosificación adecuado, se hacía empíricamente, basado en las pruebas ensayo-error. El desarrollo de métodos analíticos sensibles para cuantificar quinidina en fluidos biológicos ha facilitado los estudios de farmacocinética de este alcaloide y esto ha producido el desarrollo de una terapia más racional.

Para obtener una farmacoterapia efectiva en el tratamiento de arritmias cardíacas, se requiere mantener niveles terapéuticos del fármaco en sangre y tejidos. La quinidina es un fármaco que posee un estrecho rango terapéutico: $2-6 \mu\text{g/ml}$

Si los niveles plasmáticos exceden de este rango, se presentarán signos de toxicidad, que se manifiestan en desórdenes cardiovasculares incluyendo obstrucciones cardíacas, mientras que si los niveles están por debajo de este rango se puede incrementar la probabilidad de arritmias, por lo tanto, es necesario mantener los niveles de quinidina dentro de este rango terapéutico.

En base a los reportes clínicos de eficacia terapéutica de productos orales de quinidina, la FDA en 1977, impuso una serie de requisitos, denominados requerimientos de Bioequivalencia, que deben cumplir las preparaciones orales de quinidina como condición para su venta; de esta manera se asegura que la sustitución

ción de una marca comercial por otra producirá el mismo efecto terapéutico.

Debido a los problemas que se han mencionado y considerando que la quinidina es uno de los agentes antiarrítmicos más potentes y que el tratamiento es por un tiempo prolongado, se realiza la siguiente monografía, cuyo propósito es analizar los aspectos físicoquímicos, farmacocinéticos y metodología analítica para su posterior utilización en la investigación biofarmacéutica.

CAPITULO I

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

1.1 GENERALIDADES

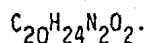
La quinidina es un alcaloide que se obtiene de especies del género chinchona y sus híbridos. Se usa principalmente en ciertas formas de arritmias cardíacas (1) se encuentra presente en la corteza de la chinchona en un 0.25 - 3%. Generalmente se utilizan las sales de quinidina, ya que atenúan los efectos tóxicos secundarios.

Las sales que generalmente se usan son: (4) sulfato de quinidina, gluconato de quinidina, lactato de quinidina, poligalacturonato de quinidina y bisulfato de quinidina.

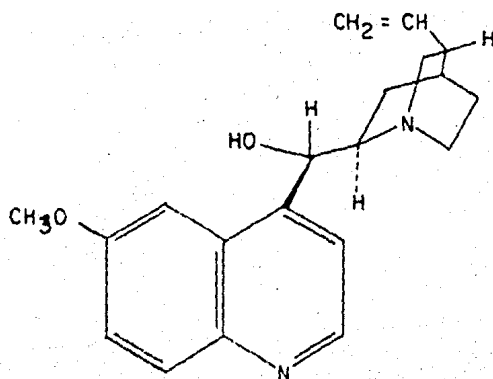
1.2 NOMBRE QUIMICO Y SINONIMOS

6'-metoxicincona-9-ol; 6 metoxi- α -(5vinil-2-quinuclidinil)-4-quinolinemetanol; α -(6-metoxi-4-quinolil)-5-vinil-2quinuclidinemetanol; conquinina; pitayina; β -quinina.

1.3 FORMULA CONDENSADA



1.4 FORMULA DESARROLLADA



1.5 PESO MOLECULAR

324.41

1.6 DESCRIPCION

Prismas hemipentahidratados,
o polvo amorfo, inodoro, con sabor muy amargo. (5)

1.7 SOLUBILIDAD

Un gramo de quinidina se disuelve en cerca de 2 000 ml de agua fría, 800 ml de agua hirviendo, 36 ml de alcohol, 56 ml de éter, 1.6 ml de cloroformo, muy soluble en metanol, prácticamente insoluble en éter de petróleo.

1.8 PUNTO DE FUSION

180°C. (6)

1.9 EL ESPECTRO DE ABSORCION ULTRAVIOLETA DE QUINIDINA EN METANOL

Máxima a 236 nm (E 1%, 1cm, 1110)
278 nm (E 1%, 1cm, 132)
332 nm (E 1%, 1cm, 163) (6)

1.10 pK_1 a 20° = 5.4

$K_1 = 3.7 \times 10^{-6}$

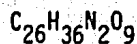
$pK_2 = 10.0$

$K_2 = 1.0 \times 10^{-10}$

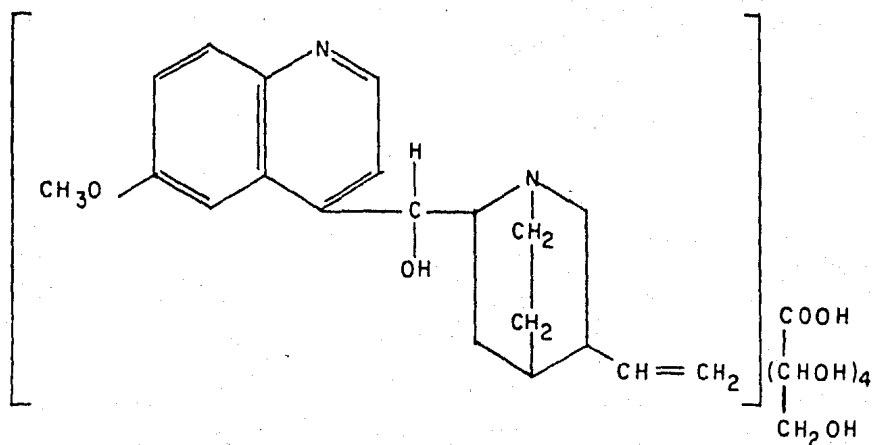
2.0 SALES DE QUINIDINA

2.1 GLUCONATO DE QUINIDINA

2.1.1 FORMULA CONDENSADA



2.1.1 FORMULA DESARROLLADA



2.1.3 PESO MOLECULAR

520

2.1.4 DESCRIPCION

Polvo blanco, incoloro, con un sabor muy amargo. (77) (5)

2.1.5 SOLUBILIDAD

Soluble en 9 partes de agua; 60 partes de alcohol.

2.1.6 PUNTO DE FUSION

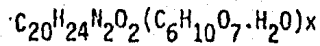
175-176.5°C

2.1.7 USO TERAPEUTICO

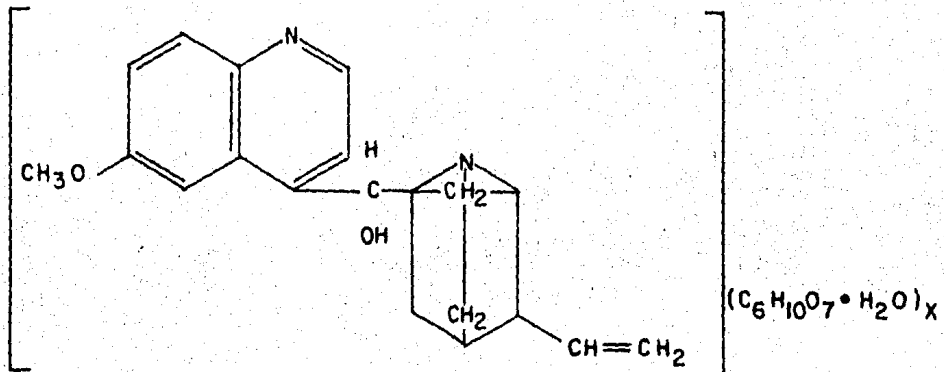
En el tratamiento de la depre
sión cardíaca. (antiarrítmico).

3.1 POLIGALACTURONATO DE QUINIDINA

3.1.1 FORMULA CONDENSADA



3.1.2 FORMULA DESARROLLADA



3.1.3 PESO MOLECULAR

1072

3.1.4 DESCRIPCION

Polvo amorfo

3.1.5 SOLUBILIDAD

El producto anhidro es inso-
luble en metanol, etanol, cloroformo, éter, acetona, dioxano.

3.1.6 PUNTO DE FUSION

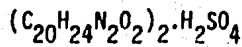
180°C. (6)

3.1.7 USO TERAPEUTICO

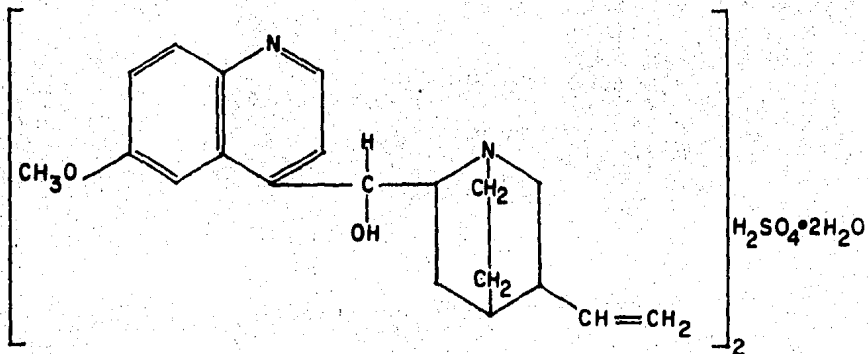
En el tratamiento de la depre
sión cardíaca. (antiarrítmico)

4.1 SULFATO DE QUINIDINA (47) (7)

4.1.1 FORMULA CONDENSADA



4.1.2 FORMULA DESARROLLADA



4.1.3 PESO MOLECULAR

746.93

4.1.4 DESCRIPCION

Agujas finas incoloras o pol
vo blanco microcristalino, inodoro y de sabor muy amargo, se oscurece
cuando se expone a la luz.

4.1.5 SOLUBILIDAD

Un gramo se disuelve en cerca de 90 ml de agua, 15 ml de agua hirviendo, 10 ml de alcohol, 3 ml de metanol, 12 ml de cloroformo. Insoluble en éter y en benceno.

4.1.6 USO TERAPEUTICO

En el tratamiento de la depresión cardíaca (antiarrítmico). También ha sido utilizado en fibrilación atrial.

CAPITULO II

METODOS DE VALORACION EN FLUIDOS BIOLOGICOS

Siendo la quinidina un fármaco tóxico con bajo índice terapéutico, es necesario contar con un método analítico rápido y sensible para vigilar los niveles plasmáticos y establecer un régimen de dosificación adecuado con el fin de incrementar la eficacia en la farmacoterapia.

La importancia de ajustar los regímenes de dosificación fue demostrado por Meyerberg (7) en un estudio de dosis múltiple en pacientes que padecían disritmia ventricular crónica, tratados con quinidina, en el cual se encontró que ninguno de los 6 pacientes que se mantuvieron en niveles terapéuticos estables, sufrieron recaídas, mientras que 8 de los 10 pacientes que tenían niveles subterapéuticos sufrieron recaídas y 2 de ellos murieron.

Durante los últimos 30 años, se han propuesto diferentes métodos para la cuantificación de este fármaco en suero o plasma, los cuales comprenden: métodos fluorométricos, cromatográficos y recientemente radioinmunoanálisis.

A continuación se describirán las ventajas y desventajas de los métodos analíticos utilizados para - - cuantificar quinidina y sus metabolitos activos.

2.1 METODOS COLORIMETRICOS

Se han desarrollado algunos - métodos colorimétricos (8) para el análisis de quinidina en fluidos biológicos. Las reacciones colorimétricas parecen ser muy específicas, las

pruebas de taleoquina y eritroquinina son muy selectivas y específicas para la detección de quinina y quinidina, pero son reacciones más cualitativas que cuantitativas, por eso para aplicarlas en la determinación de quinidina en fluidos biológicos, se deben aplicar métodos más sensibles.

2.2 METODOS FLUOROMETRICOS

Debido a fluorescencia intrínseca que posee la quinidina, se han desarrollado diferentes técnicas para cuantificarla fluorométricamente, con un rango de sensibilidad de 2-6 g/ml de quinidina en niveles plasmáticos.

Una de ellas (9) es un método directo que comprende la precipitación de proteínas con ácido metafosfórico y la determinación directa del filtrado en el espectrofluorómetro.

Con el fin de aumentar la especificidad, Armand y Badinand (10) (9) modificaron el método haciendo una extracción con benceno, seguido de una extracción con ácido sulfúrico para su determinación espectrofluorométrica.

La metodología a seguir es la siguiente:

A un ml de plasma, se añade 1 ml de NaOH 0.1N, se agita, se añaden 30 ml de benceno, se agita vigorosamente durante 30 minutos; se separa la capa bencénica y se lava 2 veces con 10 ml de NaOH 0.1 N. Se toman 20 ml de extracto bencénico lavado, se añaden 3 ml de ácido sulfúrico se agita por 10 minutos y el extracto de H_2SO_4 se analiza espectrofluorométricamente. El método es lineal en el rango de concentración de 0.1 - 5.0 $\mu g/ml$ y el % de recuperación promedio de este rango es de 98.5%. Este método también puede ser utilizado para cuantificar quinidina en orina en el rango 1 - 150 $\mu g/ml$.

A pesar de que este es un método sencillo, rápido y sensible, es poco específico ya que en el método

do interfiere 3-dihidroquinidina, que es una impureza comercial que se encuentra en las preparaciones en un 5 - 30%. (4)

Una desventaja es que si la terapia va acompañada con la administración de fármacos con propiedades fluorescentes, se obtendrán niveles plasmáticos falsamente elevados.

Osinga (11) propone un método para evitar estas interferencias, el cual consiste en suprimir la fluorescencia de los alcaloides de chinchona utilizando iones cloruro. El método tiene una buena reproducibilidad y sólo es lineal en el rango de 5 - 10 $\mu\text{g/ml}$, por lo tanto es poco sensible, ya que como se mencionó anteriormente, el rango terapéutico se encuentra entre 2 y 6 $\mu\text{g/ml}$.

2.3 CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA (12)

Este método comprende la extracción de dihidroquinidina, quinidina y sus metabolitos, su separación en capa fina y la cuantificación de las manchas en un densitómetro.

Método:

A 0.5 - 1.0 ml de plasma u orina, se añaden 0.5 ml de NaOH 0.1 N y 4 ml de diclorometano, la mezcla se agita por 15 minutos y posteriormente se centrifuga por 10 minutos. La capa orgánica se transfiere a un segundo tubo y la capa acuosa se reextrae con 4 ml más de diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos y se evaporan a sequedad a 45°C bajo corriente de nitrógeno. El residuo se disuelve en 50 μl de cloroformo, se toma una alícuota de 10 μl la cual se coloca en una placa del gel de sílice, utilizando una mezcla de metanol-acetona como eluyente. Una vez que se ha corrido la placa, se seca y la intensidad de la absorbancia se mide en un espectro densitómetro a 278 nm.

El método es lineal en el rango de concentraciones de 0.5 - 5 $\mu\text{g/ml}$ y la recuperación promedio en

este rango es de 98% para quinidina y 95% de 3-dihidroquinidina, por lo cual el método es más específico que el colorimétrico. El método fluorométrico es recomendable para valoraciones clínicas y estudios farmacocinéticos.

2.4 CROMATOGRAFIA DE GASES

Líquido (CGL)

Moulin y colaboradores (13) desarrollaron un método para cuantificar quinidina por cromatografía de gases, utilizando un detector de ionización de flama de nitrógeno, una columna de acero inoxidable (2m X 2.7 mm de diámetro interno) empacada con OV al 3% sobre gas Chrom Q 100 - 120 mallas, temperatura de la columna 270°C, flujo del gas acarreado (N₂) 35 ml/min., estándar interno: cloroquina.

El procedimiento a seguir es el siguiente:

A 1 ml de suero, se añaden - 50 μ l de solución de cloroquina (2.5 μ g/ml) y 200 μ l de H₂SO₄ 0.5 M, - se añaden 6 ml de n-hexano y se agita, la fase acuosa se alcaliniza con 500 μ l de NaOH 1 M y se extrae 3 veces con 3 ml de una mezcla éter etílico y metanol (95:5). Las fracciones orgánicas se unen y se evaporan a sequedad en baño maría a 45°C bajo corriente de aire. La muestra se redisuelve en 25 μ l de metanol y se inyecta al cromatógrafo.

El límite de sensibilidad de este método es 0.5 μ g/ml y es lineal en el rango de 1 a 5 μ g/ml. Los tiempos de retención fueron 2.2. min. para cloroquina y 3.6 min. para quinidina.

Este método es tardado y no diferencia quinidina de dihidroquinidina.

Midha y Charrette (14) reportan un método de cuantificación de quinidina en plasma por el método de cromatografía de gas líquido. En él se utilizó el siguiente equipo: detector de ionización de flama, columna de acero inoxidable de 1.2 m de largo, por 0.3 cm. de diámetro, empacada con OV al 7% sobre Chromosorb W, 80 100 mallas, utilizando el siguiente procedimiento:

A 1 ml de plasma, se añade 1 ml de agua destilada, 1 ml de estándar interno (cinconidina, $2 \mu\text{g/ml}$), 1 ml de NaOH 1 N y 10 ml de benceno; la mezcla se centrifuga a 2 500 rpm durante 10 min. Se transfieren 9 ml de capa orgánica y se evapora a 75°C - bajo corriente de nitrógeno, la muestra se redissuelve en $25 \mu\text{l}$ de solución metanólica de trimetil anilina 0.2 M y se inyectan 1 - $2 \mu\text{l}$ en el cromatógrafo.

El método es lineal en el rango de 0.2 - $12 \mu\text{g/ml}$ y el porcentaje de recuperación promedio obtenido fue: 98.27 para quinidina y 81.63 para cinconidina.

Este método presenta una resolución pobre de los compuestos.

Con el fin de aumentar la resolución, Valentine y colaboradores (15) desarrollaron otro método, en el cual el procedimiento fue el siguiente:

A 1 ml de plasma, se añaden 0.5 ml de NaOH al 5% y 5 ml de cloruro de metileno, se agita durante 10-15 seg., se deja reposar 1 minuto, se separa la capa orgánica y se vuelven a añadir 5 ml de cloruro de metileno, se centrifuga a 2 500 rpm durante 5 minutos. Se reúnen las capas de cloruro de metileno, se añade 0.5 ml de cinconina como estándar interno, se evapora a sequedad bajo corriente de N_2 a 50°C . Al residuo se le añaden $30 \mu\text{l}$ de hidróxido de trimetil anilina en metanol 0.2 M, se agita, y se inyecta $1 \mu\text{l}$ al cromatógrafo de gases, equipado con un detector de ionización de flama, una columna de vi

drio de 1.83 m de longitud por 2 mm de diámetro, empacada con OV 17 al 3%, bajo las siguientes condiciones: temperatura de la columna 270°C, - temperatura del inyector 220°C, temperatura del detector 200°C.

El método presenta linearidad en el rango de 0.5 - 10 $\mu\text{g/ml}$. El porcentaje de recuperación es de 99%.

Desventaja: no distingue - entre quinidina y la impureza dihidroquinidina de hidroquinidina.

2.5 CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA PRESION

En los últimos años se han desarrollado diferentes métodos de cromatografía de líquidos que facilitan la separación de quinidina y dihidroquinidina en muestras de plasma.

Método de Kates (16)

Este método se realiza con una columna de intercambio catiónico (partisil 10 scx) y como eluyente una mezcla de clorhidrato de trimetil amina en H_2O (0.10 M) con KOH - - 0.001 M - metanol (1:4), (para dar un pH de 9.0) con detector de ultravioleta a 230 nm y cinconidina como estandar interno.

La técnica a seguir es la siguiente:

A 1 ml de plasma, se añaden 100 μl de una solución metanólica de cinconidina (200 ng/ml), se añaden 0.1 ml de NaOH 5 N y 3 ml de benceno, se agita por 5 minutos, se centrifuga y se separa la fase orgánica, la cual se evapora a sequedad bajo corriente de nitrógeno a 55°C. El residuo se redissuelve en 200 μl de la fase móvil inyectándose una alícuota de 50 μl en el cromatógrafo.

El método presenta linealidad

dad en el rango de 0.5 - 10 $\mu\text{g/ml}$, con un coeficiente de correlación de 0.99. Este método es capaz de separar quinidina y dihidroquinidina, y al ser comparado con el método de cromatografía en capa fina, se comprobó que existe correlación entre los dos métodos.

Sved y colaboradores (17)

desarrollaron un método en el que utilizan la técnica de extracción partición junto con el poder separador de CLAP. El método comprende la -- acidificación del plasma con HClO_4 , una extracción con metil isobutilcetona y cromatografía del extracto, lavado con carbonato, en una columna de gel de sílice utilizando como fase móvil: cloruro de metileno-hexano-metanol-ácido perclórico (60:35:5.5: 0.1), a una velocidad de flujo de 2 ml/min., seguido de una detección fluorométrica. Se encontró una buena linealidad en el rango de 0.05 - 2.0 $\mu\text{g/ml}$ con un coeficiente de determinación de 0.998.

Peat y colaboradores (18)

desarrollaron un método para cuantificar quinidina utilizando 1-cincondina como estándar interno.

El método consiste en adicionar el estándar interno, extraer con éter dietílico, evaporar la fase etérea bajo corriente de nitrógeno, y redissolver la muestra en la fase móvil e inyectar al cromatógrafo. Las condiciones utilizadas fueron:

Columna empacada con Partisil-10, fase móvil: metanol, nitrato de amonio (1 M), hidróxido de amonio (1 M) (27/2/1), a una velocidad de flujo de 1.2 ml/min. y detector de ultravioleta a 280 nm.

El método mostró linealidad en el rango de 2 - 10 $\mu\text{g/ml}$ y distingue entre quinidina y dihidroquinidina. Estos autores encontraron que la columna puede ser utilizada durante 1 año sin perder sensibilidad y reproducibilidad.

Otro método específico para cuantificar quinidina, dihidroquinidina y sus metabolitos es el de Guentert (19), que utiliza un detector de UV de longitud de onda variable a 235 nm, una columna micropack Si-10LSC y una mezcla de hexano-etanol-etanolamina (91.5:8.45:0.03) como fase móvil a una velocidad de flujo de 60 - 70 ml/Hr. El método consiste en lo siguiente:

A 2 ml de plasma, se añaden 100 μ l de primaquina como estandar interno, se extrae con una mezcla de éter-diclorometano-isopropanol. El extracto orgánico se evapora, el residuo se reconstituye en 100 μ l de la fase móvil y se inyecta una alícuota al cromatógrafo. Este método detecta de 0.25 - 2 μ g/ml. A pesar de que este método es altamente sensible, es muy tardado, lo cual es inconveniente en casos de emergencias.

Se han desarrollado diferentes métodos para cuantificar quinidina utilizando columna de fase reversa:

Uno de ellos (20) utiliza una columna de Microbondapack C- 18, detector de ultravioleta a 250 nm, y como fase móvil: metanol-ácido acético glacial-agua 25:4:71 (pH 2.6). El método consiste en alcalinizar el plasma, realizar una extracción con benceno, el cual es evaporado bajo corriente de nitrógeno y reconstituir con metanol. El estandar interno utilizado en este método es teobromina.

Este método es poco sensible, ya que el límite de detección es de 1 μ g/ml.

Otro de los métodos (21) utiliza tolueno en lugar de benceno para realizar la extracción, sin embargo, no es capaz de separar quinidina de dihidroquinidina y además es poco sensible.

Con el fin de aumentar la

sensibilidad Powers (22) utiliza una columna de alquil-fenil microbonda pack y como fase móvil; acetonitrilo-buffer de fosfatos pH 3.6, y detector de onda variable a 330 nm. El método consiste en tomar 200 μ l de suero, añadir 300 μ l de agua, 100 μ l de NaOH 1 M y 4 ml de éter dietílico, centrifugar, evaporar a sequedad la fase etérea bajo corriente de N_2 , añadir 200 μ l de una mezcla acetonitrilo-acetato de sodio e inyectar 50 μ l al cromatógrafo.

El límite de sensibilidad es de 0.3 μ g/ml con una respuesta lineal hasta 10 μ g/ml.

Este método es capaz de determinar quinidina y dihidroquinidina. Se encontró que con este método no existían interferencias de otros fármacos que generalmente son administrados conjuntamente con quinidina, solamente la primaquina no puede ser separada de quinidina y el clordiazepóxido no puede separarse completamente de dihidroquinidina.

Este método no utiliza estándar interno.

En 1980, Reece y colaboradores, desarrollaron un método rápido para cuantificar quinidina, dihidroquinidina y 3-hidroxiquinidina, utilizando una columna de fase reversa, -- que comprende la precipitación de proteínas con acetonitrilo y la inyección directa del sobrenadante al cromatógrafo. La fase móvil utilizada fue H_3PO_4 (1.5 mM)-acetonitrilo (90:10) a una velocidad de flujo de 2 ml/min. y el estándar interno cinconidina. Para este método se utilizó un detector de fluorescencia (320 excitación y 418 emisión).

El método detecta hasta 8.5 ng/ml. Este método es capaz de separar quinidina, 3-dihidroquinidina y sus metabolitos (23). La técnica utilizada es semejante a la reportada por Kline (24).

Existe otro método (25) que

es capaz de cuantificar simultáneamente diisopiramida y quinidina, ya -- que ambos son utilizados conjuntamente en el tratamiento de profilaxis -- de arritmias cardíacas.

2.6 METODO DE INMUNOANALISIS ENZIMATICO (EMIT)

Recientemente se ha desa-- rrollado un método inmunoanálisis que es tan adecuado y sensible como la CLAP, y es lineal en el rango de 0.5 - 8.0 $\mu\text{g/ml}$, sin embargo, para estu-- dios de farmacocinética se recomienda utilizar el método de cromatogra-- ffa de líquidos por ser mas específico. (24)

CAPITULO III
ASPECTOS FARMACOLOGICOS

3.1 ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD

Se define como arritmia a una variación del ritmo normal cardíaco. (25)

Las arritmias se pueden clasificar en:

Auriculares y ventriculares; otra alteración del ritmo cardíaco es la fibrilación.

3.2 EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LA QUINIDINA

La acción de quinidina puede calificarse como depresora sobre el miocardio, en lo que respecta a sus 4 propiedades:

1) Deprime la excitabilidad de las células cardíacas. (26)

2) Prolonga el período refractario efectivo del músculo cardíaco en un 50 a 100%. Esta es la acción fundamental de la quinidina. (27) (28)

3) Retarda la conductibilidad. Esto puede ser comprobado con el electrocardiograma, que puede revelar alargamiento del intervalo P-R (representa el tiempo que dura la despolarización de la aurícula y el viaje del estímulo a través de la unión AV), ensanchamiento del complejo QRS (representa la despolarización ventricular en el electrocardiograma) y en la onda P (representa la activación auricular en el electrocardiograma). (29)

4) La contractilidad del corazón también se deprime por la acción de quinidina, pero a dosis terapéuticas no se -

observa dicha depresión. (30)

La quinidina bloquea la acción vagal en el corazón y dicho nervio se hace inexorable, previniendo la bradicardia y el paro cardíaco producidos por la estimulación del vago. Como el período refractario se acorta por la acción vagal, sobre todo en las aurículas, el bloqueo del vago producido por la quinidina alarga dicho período y refuerza la acción directa de la quinidina en ese sentido. (98)

La acción antifibrilante de quinidina es la principal. El modo de acción de la quinidina con respecto a sus propiedades antifibrilantes se refiere al alargamiento del período refractario y a la disminución de la excitabilidad.

Según la teoría eléctrica -- (88) la fibrilación nace por descargas repetidas de un foco ectópico -- (32) y se mantiene por la inducción de un movimiento circular o de reentrada. (33) La quinidina disminuye la velocidad de ondas de la actividad caótica de las aurículas al disminuir la excitabilidad y alargar el período refractario del foco ectópico. Como el movimiento circular se produce cuando existe una zona refractaria que impide el pasaje del impulso en una dirección y la misma debe reponerse cuando llega la excitación nuevamente, al aumentarse el período refractario por la acción de la quinidina, la zona de excitación encuentra una zona refractaria y -- termina allí; la aurícula se aquieta, el nodo sinoauricular recobra el mando, restableciéndose el ritmo sinusal normal.

3.3 MECANISMO DE ACCION

En el hombre las fibras musculares del corazón, de los músculos estriados y de las fibras nerviosas, están formadas por células que tienen en su interior cargas eléctricas positivas y negativas. Estas cargas también existen en el medio que rodea a las células. Las características eléctricas de las células

cardíacas son consecuencia de los movimientos de estas cargas a través de la membrana celular. (34) La diferencia de cargas a uno y otro lado de la membrana celular, genera una diferencia de potencial que se denomina "potencial de reposo transmembrana" o "polarización diastólica". - Las cargas eléctricas son proporcionadas por los electrolitos disociados (cationes y aniones) que se encuentran en el interior celular y en la superficie externa de la membrana. Los principales cationes son dos: el potasio dentro de la célula y el sodio en el medio extracelular.

Las células cardíacas son excitables, es decir responden a un fenómeno eléctrico que precede a un fenómeno mecánico (contracción), cuando se les aplica un estímulo. Al activar las células cardíacas se produce el potencial de transmembrana. (34)

Se ha postulado que el mecanismo de la quinidina es disminuir la permeabilidad de la membrana celular a los movimientos catiónicos de sodio y potasio, debidos a la combinación de la quinidina con las lipoproteínas de dicha membrana. (35)

El alargamiento del período refractario, acción fundamental de la quinidina, se explica por la prolongación del potencial de transmembrana. Las modificaciones del potencial de transmembrana se deben a cambios en el transporte de los cationes sodio y potasio. (35) La quinidina disminuye el flujo de sodio a la fibra miocárdica durante la despolarización (dicho flujo es el responsable de ésta), mientras que reduce el flujo de potasio durante la repolarización (responsable de la repolarización en la fase inicial). - (35) Se sugiere que la forma catiónica de quinidina es la más activa para el bloqueo del canal de sodio y probablemente también para el bloqueo de potasio. (46)

Por otro lado la propiedad de contractilidad del corazón depende importantemente del calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico de las células cardíacas; después de la despolarización eléctrica el calcio es vertido hacia la maquinaria -

actina-miocina, lo cual permite el desplazamiento de la primera sobre la segunda y con ello la contracción muscular. Durante la recuperación - eléctrica, el calcio vuelve al retículo sarcoplásmico y las moléculas -- de actina y miocina vuelven a su estado de reposo, lo cual condiciona la relajación muscular. (34) Cuando se presenta una arritmia y se administra quinidina, se altera esta contracción con un carácter especial, ya - que la acción de la quinidina es retrasar la contracción, y esto se explica en términos de liberación de calcio por la mitocondria y asimilación del mismo por el retículo sarcoplásmico. El calcio liberado por la mitocondria es simultáneamente asimilado por el retículo sarcoplásmico y cuando el retículo sarcoplásmico ya no es capaz de resistir y mantener la concentración baja de calcio mioplásmico, comienza a desarrollarse la contracción más lentamente. (36)

En conclusión, la contracción del músculo cardíaco inducida por la quinidina es una consecuencia de liberación del calcio de la mitocondria.

3.4 REACCIONES ADVERSAS Y CONTRAINDICACIONES

CONTRADICCIONES.- Idiosincrasia, cinchonismo, infecciones agudas, endocarditis bacterial, hipertiroidismo, angina de pecho resaltada por comienzo de fibrilación atrial, embolia, a menos que haya episodio periódico o reciente de arritmia, vejez, bloqueo completo del corazón (bloqueo aurioventricular). (1)

REACCIONES ADVERSAS.-

1) **ALERGIAS.-** Se han encontrado manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo fiebre, urticaria y púrpura - trombocitopénica.

2) **TOXICIDAD.-** Los principales efectos indeseables son: cinchonismo e idiosincrasia, en adición a estos, la quinidina a dosis elevadas, es capaz de provocar en forma algo paradójica - extrasístoles ventriculares, taquicardia y fibrilación ventricular mortal, (36) (37) embolia y paro cardíaco. (1)

La quinidina a dosis elevadas ocasiona ensanchamiento del complejo QRS (representa la despolarización ventricular en el electrocardiograma) y prolongación del espacio --QR (representa la sístole eléctrica ventricular en el electrocardiograma), con alargamiento del segmento ST y ensanchamiento de la onda T (resultado de fuerzas de despolarización ventricular en el electrocardiograma). Además de esas modificaciones electrocardiográficas, puede producirse prolongación del intervalo PR (representa el tiempo que dura la despolarización de la aurícula y el viaje del estímulo a través de la unión - AV en el electrocardiograma) ensanchamiento de la onda P (representa la activación auricular en el electrocardiograma) y ensanchamiento del complejo QRS una prolongación del QRS en un 50% o más es una clara indicación de toxicidad miocárdica, y debe llevar a la interrupción del tratamiento con quinidina. (37) (38)

La toxicidad sobre el sistema nervioso central está asociada comunmente con el uso de derivados de quinidina en la práctica clínica. El síndrome característico del ---cinchonismo (toxicidad por derivados de cincona) moderado incluye dolor de cabeza, tinnitus y visión borrosa. (1)

3.5 VIA DE ADMINISTRACION Y POSOLOGIA

a) Oral. Presenta síntomas de irritabilidad gastrointestinal, sin embargo, es la vía de administración más comunmente usada.

b) Parenteral. La inyección intramuscular muchas veces produce dolor y deterioro muscular. (44)

c) Intravenosa. Se considera arriesgada, este criterio se originó quizás al aparecer efectos adversos después de la inyección intravenosa excesivamente rápida. Se ha demostrado que una infusión intravenosa de quinidina bien controlada, a una velocidad suficientemente lenta para prevenir concentraciones tóxicas en plasma, puede ser un método de administración seguro y confiable. (40)

La quinidina se administra por vía oral a dosis de 600 a 800 mg diarios. (4) En el tratamiento de fibrilación o aleteo auriculares se administran dosis elevadas de 400 -- mg cada 2 horas hasta un total de 1.2 g diarios, en estos casos se debe-

rá efectuar un control electrocardiográfico seriado.

Debido a que no existe una dosis fija (41) (1) y por el número de afecciones cardíacas en las cuales se aplica quinidina, se deberá establecer un regimen de dosificación particular para cada caso, el paciente debe estar en reposo, bajo estricta vigilancia médica, sin embargo, lo más conveniente es la hospitalización y el control electrocardiográfico. Existen 2 métodos para establecer el regimen de dosificación:

1) Método rápido. Consiste en tomas cada 2 horas. El primer día se suministran 200 mg de sulfato de quinidina por vía oral cada 2 horas, 5 veces, o sea, 1 g; El segundo día si no ha desaparecido la fibrilación y no existe toxicidad, se aumenta la dosis a 400 mg cada 2 horas hasta la conversión o presentación de manifestaciones tóxicas de esta manera si es necesario y factible, se aumenta la dosis al tercer día a 600 mg cada 2 horas, 5 veces, 3 g en total, y el cuarto día a 800 mg cada 2 horas, 5 veces, para dar un total de 4 g. Esta última dosis raramente se administra y en general la conversión de la fibrilación se obtiene con 2 a 3 g diarios.

2) Método lento. Puede utilizarse cuando no es posible una vigilancia médica tan estricta como en el caso anterior o bien por el fracaso del método rápido o la aparición de toxicidad gastrointestinal y miocárdica. Consiste en tomas cada 6 horas, el tratamiento se inicia con una dosis de 200 mg. de sulfato de quinidina por vía oral cada 6 horas, para dar un total de 800 mg diarios durante 3 días; posteriormente se aumenta la dosis a 400, 600, 800 y aun 1000 mg (en casos excepcionales cada 6 horas hasta la conversión de la fibrilación o la aparición de toxicidad).

Es importante considerar - la terapia de mantenimiento, ya que una vez controlada la arritmia, si la dosis de mantenimiento no fue la adecuada, se producen recaídas en el 85% de los casos.

3.6 USOS CLINICOS

Las acciones farmacológicas de la quinidina son similares a las de la quinina (antipalúdico) -- (1), sin embargo, la quinidina raramente se utiliza como antipalúdico, el uso más importante de la quinidina es en el tratamiento de arritmias cardíacas tales como:

Fibrilación atrial, agitación, paroxisma supraventricular, taquicardia ventricular y sístoles -- prematuras. (42)

A pesar de los numerosos - agentes antiarrítmicos que existen en la actualidad, la quinidina continúa siendo de los fármacos más utilizados en el tratamiento de los pacientes con trastornos agudos y crónicos del ritmo cardíaco. (43) También se recomienda su uso en casos de arritmia periódica o reciente, antes de iniciar el tratamiento con cualquier otro fármaco. (1)

Se realizó un estudio clínico utilizando 2 grupos. (44) El primer grupo estaba constituido de 8 pacientes (4 hombres y 4 mujeres) que presentaban falla cardíaca congestiva reciente a los cuales se les tomó como grupo control, de 40 a 78 años y entre 45 a 84 Kg. de peso. Todos presentaron función renal y hepática normal.

Ningún paciente tomó otro medicamento cardiovascular que no fuera quinidina.

El segundo grupo de 9 pacientes (5 hombres y 4 mujeres) presentaban falla cardíaca congestiva - de moderada a severa, entre 42 a 79 años de edad y entre 55 a 86 Kg. de peso.

Estos pacientes sufrieron de dispnea, ortopnea y edema en el pie.

La detección de la falta -
cardíaca congestiva de moderada a severa fue determinada por radiogra--
ffas, las cuales mostraron que los pacientes presentaban defectos del -
corazón (cardiomegalia y signo de hipertensión de vena pulmonar) además
se realizaron estudios suplementarios como cateterización y/o ecocardiog
grafía.

A los pacientes se les ad-
ministró una sola dosis de 400 mg de quinidina, diluída en 40 ml de una
solución de dextrosa en agua el 5% más infusión intravenosa constante,
lentamente en un período de 22 minutos.

En la tabla número I se --
muestran las características de cada paciente sujeto a este estudio.

TABLA NUMERO I

GRUPO CON FALLA CARDIACA CONGESTIVA ANTIGUA

SEXO	EDAD	PESO	ARRITMIA	AFECCION CARDIACA
Femenino	47	55	<u>1/</u>	Reumatismo valvular.
Masculino	53	69	<u>1/</u>	<u>2/</u>
Femenino	61	79	<u>1/</u>	Afección de hipertensión cardiovascular.
Masculino	56	68	<u>1/</u>	<u>2/</u>
Femenino	55	57	<u>1/</u>	<u>2/</u>
Femenino	61	68	<u>1/</u>	<u>3/</u>
Masculino	79	55	<u>1/</u>	<u>2/</u>
Masculino	42	86	<u>1/</u>	<u>3/</u>
Masculino	50	72	<u>1/</u>	<u>2/</u>

1/ Agitación atrial contracciones ventriculares prematuras.

2/ Afección de la arteria coronaria.

3/ Cardiomiopatía.

TABLA NUMERO II

GRUPO CONTROL CON FALLA CARDIACA CONGESTIVA RECIENTE

SEXO	EDAD	PESO	ARRITMIA	AFECCION CARDIACA
Masculino	69	61	<u>1/</u>	<u>2/</u>
Femenino	67	45	<u>1/</u> y taqui cardia a-- trial pa-- roxismal.	Arritmia
Femenino	78	69	<u>1/</u>	<u>2/</u>
Masculino	53	84	<u>1/</u>	Cardiomiopatia
Femenino	44	56	<u>1/</u>	<u>2/</u>
Masculino	44	56	<u>1/</u>	<u>2/</u>
Masculino	58	66	<u>1/</u>	<u>2/</u>
Femenino	45	51	<u>1/</u> y taqui cardia a-- trial pa-- roxismal.	<u>2/</u>

1/ Agitación atrial contracciones ventriculares prematuras.

2/ Afección de la arteria coronaria.

Ya que todos los pacientes fueron admitidos en el hospital con falla cardíaca severa, la iniciación de los estudios individuales fue pospuesta hasta que los pacientes mostraron un grado aceptable de compensación.

De los resultados de este estudio se pudo concluir que la quinidina es eficaz en el tratamiento de las arritmias sobre todo para los pacientes del grupo control, ya que la administración de quinidina en los pacientes con falla cardíaca congestiva antigua se asocia a alta incidencia de reacciones tóxicas y arritmias fatales, debido a que sus concentraciones plasmáticas son elevadas.

A estos pacientes se les deberá de adaptar y calcular en cada caso particular la dosis de quinidina empleada para evitar efectos tóxicos debidos a los otros desórdenes del corazón que presentan. (44)

En otro estudio se escogieron 15 pacientes al azar a quienes se les había prescrito quinidina por presentar arritmias cardíacas de diversos tipos. Diez de estos pacientes requirieron dosis de 600 mg de sulfato de quinidina, cada 8 horas para el control de la arritmia y fueron los pacientes objeto de este estudio; los otros tres requirieron de 300 mg cada 8 horas para el control del ritmo cardíaco y dos no toleraron la dosis de 600 mg cada 8 horas, por trastornos digestivos severos.

El grupo estudiado (6 mujeres y 4 hombres) tenía edades comprendidas entre los 18 y 56 años. Desde el punto de vista cardiovascular siete (70%) no presentaban evidencia clínica, electrocardiográfica, ni radiocardiográfica de cardiopatía, excepto los trastornos del ritmo. Los otros 3 (3%), además de trastornos del ritmo tenían respectivamente cardiopatía isquémica con infarto antiguo, prótesis mitral por valvulopatía reumática y síndrome de Wolf-Parkinson-White.

A los pacientes que partici-

paron se les realizaron tres estudios consistentes en cuantificar luego de 15 minutos de reposo la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y diastólica y un registro simultáneo de electrocardiograma, fonomecanocardiograma en área mitral pulso carotideo y apexcardiograma.

El primer estudio fue de control (C), en el cual el paciente no recibió ningún medicamento por un período no menor de 21 días. El segundo estudio (T-1) se realizó después de administrar sulfato de quinidina durante 15 días a razón de 300 mg cada 8 horas, excepto el día del estudio, en el que recibieron la primera dosis 8 horas antes y la segunda dosis 2 horas después del estudio. El tercer estudio (T-2) 7 días después del segundo estudio pero con el doble de la dosis de sulfato de quinidina (600 mg cada 8 horas) y el día del estudio recibieron la dosis en la misma forma que para el segundo estudio (T-1).

Como resultado de este estudio se observó que el 90% de los pacientes mostraron mejoría significativa de los trastornos del ritmo motivo por el cual se había prescrito la quinidina; en siete de ellos (70% de todo el grupo) hubo desaparición total de la arritmia que presentaban y los otros dos (20% de todo el grupo) disminuyó notablemente la frecuencia y número de las arritmias que presentaban. Hubo por lo tanto un sólo paciente en quien no se evidenció mejoría de su arritmia. Este paciente presentaba crisis paroxística de taquicardia de la unión A-V.

Otro resultado importante fue que el tiempo de conducción intraventricular aumentó, en promedio los diez pacientes mostraron un aumento en la duración del QRS del 12.8% en el estudio T-I y del 23.5% en el estudio T-II con respecto a la duración inicial de dicho complejo en el estudio control.

En conclusión, utilizando las dosis clínicas habituales de sulfato de quinidina, se obtiene un efecto clínico positivo sobre los trastornos del ritmo en el 90% de los pacientes, en el conjunto de los pacientes no se presentaron alteracio-

nes en la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y función ventricular. Por lo tanto, de acuerdo con estos resultados, la quinidina no mostró efectos deletéreos sobre la función ventricular, a las dosis clínicamente efectivas. (43)

CAPITULO IV
FARMACOCINETICA

4.1 ABSORCION

La absorción es el paso de una sustancia al torrente sanguíneo para que por medio de la sangre pueda ser distribuida en todo el organismo. (47)

La quinidina es una base débil cuya absorción después de una administración oral comienza en el estómago, sin embargo, el sitio principal de absorción es el intestino delgado. (48) (49) Estudios "In situ" han demostrado que la absorción se ve afectada por la acumulación del fármaco en la cavidad intestinal. (50)

Se ha sugerido que la absorción de este fármaco en el tracto gastrointestinal es variable e incompleta. (90) (49) Ueda y colaboradores encontraron que sólo el 72% de una dosis oral llega a la circulación sistemática. (49) En otro estudio, Grigs y colaboradores informan que el 75% de una dosis oral está disponible para llegar a la circulación. (48)

La vida media de absorción se encuentra entre 38 ± 5.5 minutos. (48) El proceso de absorción se puede describir como proceso de primer orden. (51)

Se ha encontrado que la absorción disminuye y es más lenta en sujetos con falla cardíaca que en pacientes sanos debido a la reducción en el flujo sanguíneo visceral. (44) (52)

Cuando la quinidina se administra después de la ingestión de los alimentos, se ha observado una absorción retardada y/o una concentración máxima en plasma más baja. Es

to puede deberse a un vaciamiento gástrico retardado o bien a la formación de complejos insolubles del fármaco con sales biliares. (51) Asimismo la postura del paciente afecta la velocidad de absorción, los que permanecen acostados absorben menos, probablemente debido a un retardo en el vaciamiento gástrico. (49)

4.2 NIVELES PLASMATICOS ALCANZADOS

La concentración máxima en plasma (C_{pmax}) y el tiempo para alcanzar esa concentración (t_{max}) sirven como indicadores de la absorción del fármaco. (53)

Después de una dosis de 200 mg, la concentración máxima en plasma se encuentra en el rango de 0.54 a 1.55 μ g/l y se alcanza entre 45 y 205 minutos, la cual indica una gran variabilidad interindividual.

Merece la pena señalar el hecho de que se ha obtenido una buena correlación entre concentración en plasma y efecto farmacológico. (54)

Los fármacos pueden asociarse a proteínas de la sangre o de los tejidos y de esta forma no pueden ser transferidos a través de las membranas biológicas. (47)

La quinidina se encuentra unida a proteínas plasmáticas en un 60% a 80%. De esta cantidad un 30.8% está unido a lipoproteínas y un 65% a albumina, indicando que solamente un 4.2% está unido a otras proteínas del suero. Esta unión a proteínas presenta una gran variedad interindividual. (55)

En pacientes con disfunción hepática la unión a proteínas plasmáticas está disminuida. Estudios "in vitro" muestran que la fracción libre es mayor en pacientes alcohólicos que en sujetos normales, de tal modo que el porcentaje libre se incrementó de 14 ± 6 en sujetos normales a 41.5 ± 8 en pacientes con disfunción hepática. (56)

A pesar de que una gran -- proporción de la quinidina está unida a proteínas plasmáticas, el fármaco se distribuye rápidamente en todos los tejidos corporales excepto en el cerebro. El alcaloide se encuentra en el corazón, hígado, músculo esquelético y pulmones. La observación de que el fármaco se distribuye en tejidos extravasculares sugiere que enfermedades que producen hipoproteïnemias o desplazamiento del fármaco unido a constituyentes plasmáticos - tendrá muy poco efecto o aumento tanto en la cantidad del fármaco en los sitios de acción como en su actividad y toxicidad. (57)

Aun cuando después de una administración parenteral la quinidina se distribuye rápida y extensivamente en todos los tejidos del cuerpo, la infusión intravenosa a una velocidad apropiada es probablemente mejor que la administración parenteral la cual es dolorosa y su absorción incompleta. (48)

El volumen de distribución reportado para la quinidina es de 2.3 ± 0.18 L/kg. La vida media de distribución es de 3.3 ± 0.7 minutos. (48)

Se ha encontrado una correlación lineal entre la concentración de saliva y porcentaje de quinidina libre en plasma. (58)

4.4 METABOLISMO

El metabolismo de quinidina se lleva a cabo en el hígado. Los metabolitos formados son: 3-hidroxiquinidina, 2'-oxoquinidinona, y O desmetilquinidina. (59) En la figura No. 1 se presentan las estructuras de los metabolitos.

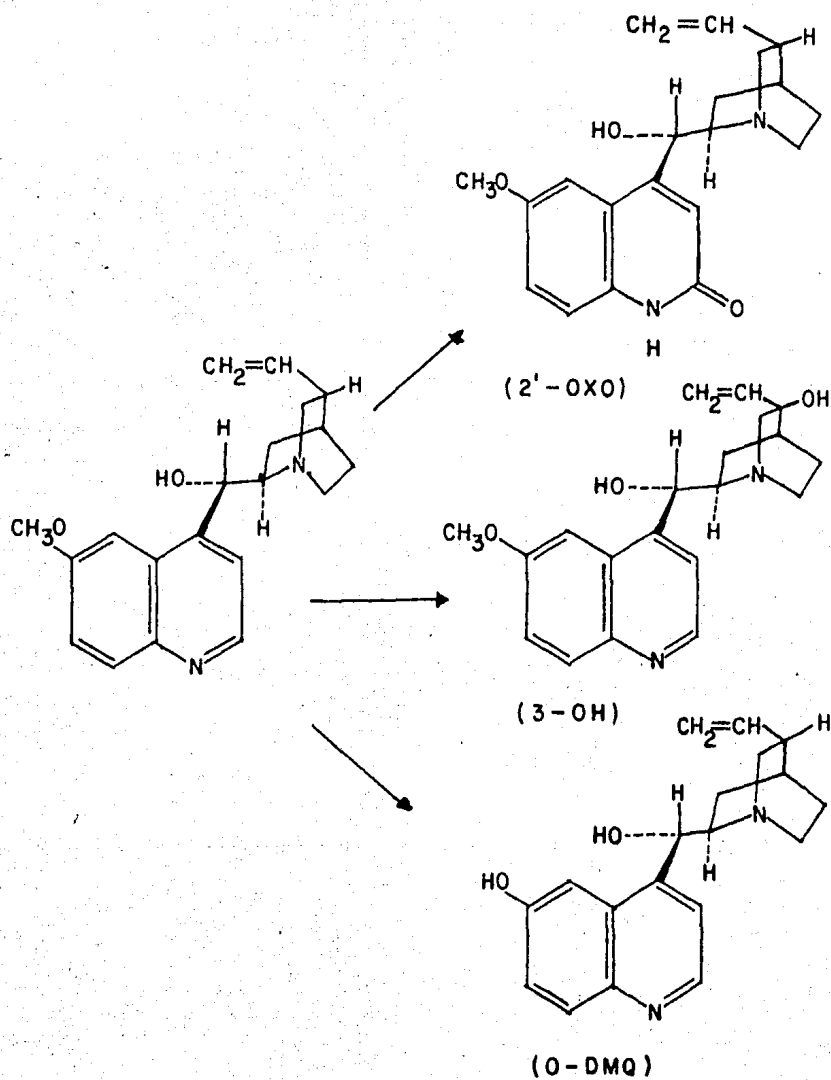


FIGURA 1
 METABOLITOS DE QUINIDINA

Los metabolitos 3-hidroxi--quinidina y 2'-oxoquinidinona son activos farmacológicamente. La acumulación de estos metabolitos en pacientes con insuficiencia renal pueden contribuir a incrementar los efectos tóxicos de la quinidina. (60)

4.5 ELIMINACION

La principal vía de eliminación de quinidina es por el riñón. Aproximadamente un 10 - 15% se elimina intacta en orina, el resto en forma de sus metabolitos. La excreción es esencialmente completa en 24 horas. (57) Pequeñas cantidades aparecen en bilis y saliva.

Los mecanismos renales por los cuales se elimina la quinidina son: secreción tubular, filtración glomerular y reabsorción tubular. (61)

Sólo una pequeña porción -- del fármaco se elimina vía filtración glomerular, debido a su elevada unión en proteínas plasmáticas. (48)

Si se usan concentraciones totales del fármaco en plasma para realizar los cálculos se produce una subestimación considerable del grado de distribución y depuración de quinidina, ya que solamente la fracción libre en plasma está disponible para su distribución y filtración glomerular. (54)

La vida media de eliminación es de 6.39 ± 1.5 horas y la depuración renal se encuentra en el rango de 118 ± 55.7 ml/min. (62)

Otros autores reportan una vida media de eliminación de 7.3 ± 0.8 horas, una depuración corporal de 250 ± 23 ml/min. y una depuración renal de 87.9 ml/min. (48)

Clarence y colaboradores - informan una depuración renal de 66.5 ml/min. (44) Las diferencias en los resultados pueden deberse a la especificidad del método analítico.

En la tabla III se presentan los parámetros farmacocinéticos obtenidos por dos diferentes autores.

TABLA III
COMPARACION DE LOS PARAMETROS FARMACOCINETICOS
OBTENIDOS PARA LA DISPOSICION DE QUINIDINA

	MAHON Y COL. (61)	UEDA Y COL. (62)
$t_{1/2}$ (hr)	4.85 (3.47 - 6.93)	6.33 (3.61 - 8.15)
V_{dap} L/kg	2.61 (1.72 - 3.83)	3.03 (1.52 - 4.65)
Cl_t TBC ml/min/kg	6.0 (3.0 - 10.17)	4.7 (1.49 - 7.15)
% administrado dosis excretada inalterada	26.7 (11.8 - 36.1)	17.4 (11.8 - 27.8)
Cl_r (ml/min/kg)	1.98 (0.88 - 4.50)	0.80 (0.29 - 1.98)

Donde:

$t_{1/2}$ tiempo de vida media biológica
 V_{dap} Volumen de distribución aparente
 Cl_t Depuración corporal total
 Cl_r Depuración renal

Aun cuando en pacientes con falla cardíaca la cantidad eliminada de quinidina es similar a pacientes normales, (44) (63) su depuración es menor lo cual puede deberse a una -- disminución en el volumen de distribución. En pacientes con falla renal se ha demostrado una vida media normal. (64)

4.6 MODELO FARMACOCINETICO

La determinación del modelo farmacocinético es importante, ya que a partir del él se obtienen los parámetros que son utilizados para diseñar el régimen de dosificación adecuado.

Después de una administración intravenosa, la quinidina se ajusta a un modelo abierto de dos compartimientos (57) (48) (57), cuya representación esquemática es la siguiente:

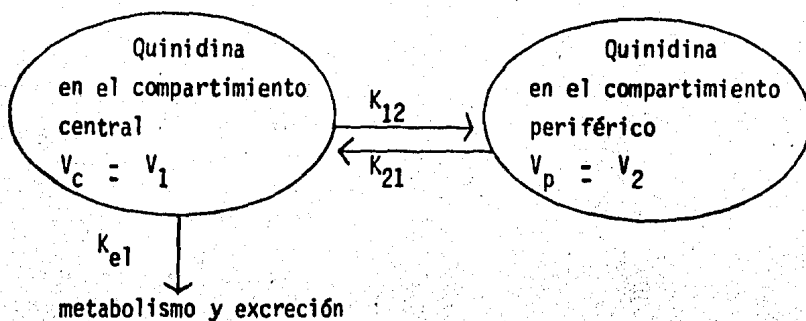


FIGURA 2
MODELO FARMACOCINETICO

Donde:

V_1 y V_2 representan los volúmenes aparentes de los dos compartimientos.

K_{12} y K_{21} son las constantes de velocidad de transferencia

La ecuación que describe este modelo es:

$$C_p = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$$

El compartimiento central - lo constituyen el sistema vascular y otros tejidos altamente perfundidos (corazón, riñón, hígado y pulmones), dentro de los cuales el fármaco se equilibra instantáneamente, y un compartimiento periférico donde se equilibra más lentamente o cinéticamente distinguible.

Después de una administración oral, la quinidina se ajusta a un modelo abierto de un compartimiento. (65) (48) Probablemente debido a una sobreposición de la fase de absorción y la de distribución.

4.8 COMPARACION DE LAS DIFERENTES SALES

Aun cuando la quinidina es administrada oralmente en forma de sus sales, la base libre es la especie activa, ya que el sulfato, el poligalacturonato, el lactato y el gluconato, son alternativas farmacéuticas las cuales tienen el mismo efecto farmacológico, el cual produce cambios idénticos en un electrocardiograma. (42)

Se han hecho estudios del grado de absorción de varias sales de quinidina, entre ellas el gluconato y el sulfato de quinidina, en la figura No. 3 se presentan los perfiles de concentración en plasma contra tiempo, después de una administración oral e intravenosa. (48)

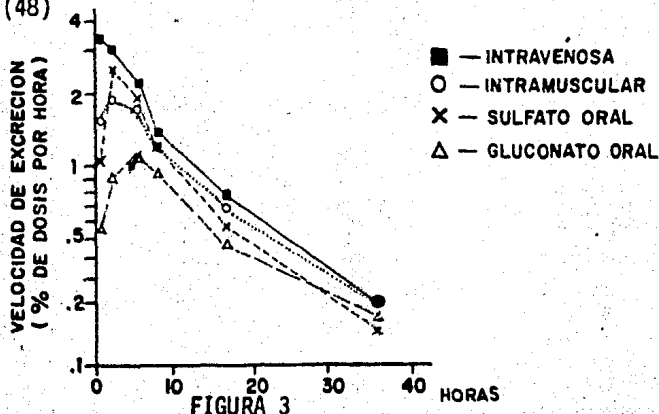


FIGURA 3
VELOCIDAD DE EXCRECION URINARIA CONTRA TIEMPO DESPUES DE DOSIS DE QUINIDINA EN SUS CUATRO MODOS DE ADMINISTRACION. CADA PUNTO REPRESENTA LA MEDIA DE 11 SUJETOS

TABLA IV
PARAMETROS FARMACOCINETICOS OBTENIDOS DE UNA ADMINISTRACION INTRAVENOSA
DE QUINIDINA

VOLUNTARIO	DOSIS	$t_{1/2\alpha}$	$t_{1/2\pi}$	$t_{1/2\beta}$	V_1	V_d (AREA)	DEPURACION	
		mg	min.	hr.	hr.	Litros/kg.	ml/min	ml/kg/min
1	279.5	4.9		5.0	1.07	2.41	382.5	5.61
2	273.5	4.0		6.6	0.50	2.35	329.1	4.14
3	273.5	8.4		6.1	0.95	2.20	255.9	4.17
4	273.5	0.3	3.3	12.8	0.04	2.80	160.4	2.52
5	273.5	3.6		5.4	0.40	1.40	176.9	2.99
6	305.4	1.3	3.1	10.7	0.64	3.54	266.6	3.84
7	305.4	2.0		5.4	0.23	2.03	311.3	4.31
8	305.4	1.5		7.0	0.51	1.79	206.4	2.95
9	279.5	4.6	3.4	9.3	0.94	1.79	180.8	2.21
10	279.5	2.3		6.2	0.48	2.35	254.0	4.40
11	279.5			6.0		2.70	296.1	5.21
		3.3		7.3	0.58	2.30	256.4	3.85
		± 0.7		± 0.0	± 0.10	0.18	± 21.2	± 0.33

Donde:

- $t_{1/2\alpha}$ tiempo de vida media de distribución
- $t_{1/2\beta}$ tiempo de vida media de eliminación
- V_1 Volumen del compartimiento central
- V_d Volumen de distribución total
- $t_{1/2\pi}$ tiempo intermedio entre $t_{1/2\alpha}$ y $t_{1/2\beta}$

Y en las tablas Nos. IV y V
se muestran los parámetros obtenidos a partir de estos datos.

TABLA V

PARAMETROS FARMACOCINETICOS OBTENIDOS DESPUES DE UNA ADMINISTRACION ORAL DE SULFATO DE QUINIDINA

VOLUNTARIO	CONCENTRACION PLASMATICA MAXIMA Cp max.	t max.	Ka	t 1/2	A c1	t 1/2 EXCRECION	
	$\mu\text{g/ml}$	hr. des pués de la dosis	hr^{-1}	min.	mg	% de dosis	hr
1	2.10	0.5	2.43	17.1	69.2	20.9	11.9
2	2.39	1.0	1.02	40.9	90.0	27.2	9.2
3	2.10	2.0	1.07	38.9	95.4	28.8	8.3
4	3.06	0.5	2.87	14.5	91.9	27.7	8.6
5	2.61	0.75	0.92	45.1	101.5	32.9	8.5
6	1.51	2.0	1.14	36.5	78.8	23.8	8.6
7	1.32	3.0	0.63	66.4	79.5	24.0	8.4
8	3.25	0.75	1.03	40.4	102.6	31.0	8.6
9	1.96	2.5	0.68	61.2	91.9	27.7	8.6
10	1.85	2.0	0.88	47.2	95.2	28.9	8.4
11	1.48	1.5	4.26	9.8	102.7	31.0	8.4
	2.15	1.5		38.0	90.9	27.6	8.9
	± 0.19	± 0.3		± 5.5	± 3.3	± 1.1	± 0.3
	1.72	2.5	1.30	32.1			8.7

El gluconato de quinidina se absorbe lentamente en el tracto gastrointestinal, la rapidez con la cual la quinidina puede ser detectada en sangre, sugiere que la absorción comienza en el estómago y continúa en el intestino, que menos del 5% de la cantidad administrada puede ser recobrada en heces y administrando dosis orales repetidas la absorción es completa. (66)

Se ha encontrado que tanto el gluconato como el sulfato de quinidina producen niveles plasmáticos comparables, sin embargo, el sulfato de quinidina cuando es administrado en dosis múltiples, requiere de intervalos de dosificación de 6 horas a dosis de 200mg, mientras que el gluconato es administrado cada 12 horas a dosis de 495 mg. (64)

Esto se debe a que el sulfato de quinidina se absorbe rápidamente. La concentración máxima en suero es de 2.17 ± 0.19 g/ml alcanzado a las 1.5 ± 0.3 horas después de la administración de la dosis, la vida media de absorción ($t_{1/2a}$) fue 38.0 ± 5.5 minutos y el porcentaje absorbido de 81%.

El gluconato de quinidina se absorbe produciendo una concentración máxima en suero de 1.29 ± 0.11 μ g/ml alcanzada a las 4.0 ± 0.7 horas. Su vida media de absorción ($t_{1/2a}$) es de 66.1 ± 8.1 minutos y el porcentaje absorbido es de 71%, el cual es significativamente menor que el de sulfato de quinidina. (48)

Debido a que el sulfato de quinidina se absorbe más rápidamente, se requieren dosis a intervalos iguales a los de la vida media de eliminación (cada 6 - 8 horas), por lo cual se pueden mantener niveles adecuados con dosis más frecuentes que las de gluconato, el cual se absorbe lentamente y la concentración máxima en suero es, también considerablemente más baja.

En la clínica es más conveniente el uso de gluconato ya que se administra cada 12 horas y este es un

programa de administración factible para terapia a largo plazo, pero de acuerdo a la rapidez con que se requieran los efectos de quinidina se administrará cualquiera de estas dos sales. (54)

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos después de la administración intravenosa de lactato de quinidina son similares a los del gluconato de quinidina. (61)

La sal de poligalacturonato produce una absorción más uniforme a través de la mucosa que el sulfato de quinidina. (4)

CAPITULO V
BIODISPONIBILIDAD

5.1 Los fármacos de acción sistémica deben alcanzar la circulación general en su forma farmacológicamente activa, distribuirse en el cuerpo y ejercer su efecto terapéutico.

Se asegura la entrada total a la circulación general sólo cuando el fármaco es inyectado intravenosamente. Por otras rutas de administración particularmente la vía oral, -- frecuentemente aparece en el sistema circulatorio sólo una fracción del fármaco administrado, por lo cual resulta necesario conocer la relación entre dosis del fármaco e intensidad de acción.

La biodisponibilidad de un fármaco puede ser evaluada a partir de perfiles de concentración plasmática contra tiempo y/o patrones de excreción urinaria del fármaco inalterado. (67)

Los estudios de disponibilidad biológica (biodisponibilidad) en humanos empleando mediciones de concentraciones en sangre y/o excreción urinaria del fármaco inalterado y/o sus metabolitos, son rápidos y pueden evaluar la eficacia relativa de dos o más medicamentos.

En un estudio de biodisponibilidad realizado en 2 voluntarios sanos, se administró una dosis intravenosa de quinidina y una dosis oral en forma de solución a cada paciente.

La biodisponibilidad absoluta se calculó de la relación del área total bajo la curva de la concentración plasmática contra tiempo (ABC_{oral}/ABC_{IV}) encontrándose un valor pro-

medio de 72%. (51) En otro estudio, Grigs y Stevens encontraron que un 75% de una dosis oral fue biodisponible. (68)

Mason y colaboradores (52), realizaron un estudio de biodisponibilidad relativa en el cual compararon 3 formas orales: tabletas, cápsulas y solución de sulfato de quinidina y una formulación intramuscular de gluconato de quinidina en 13 voluntarios sanos, utilizando un diseño cruzado al azar.

De los resultados obtenidos se encontró que la formulación intramuscular de gluconato de quinidina presentó una biodisponibilidad mayor que las formulaciones orales de sulfato de quinidina.

En este mismo estudio se encontró una gran variabilidad en la vida media de los sujetos. Estos resultados presentan un caso claro de la necesidad de individualizar los regímenes de dosificación.

Jeffrey y colaboradores (53), realizaron un estudio de bioequivalencia utilizando 4 productos comerciales conteniendo 400 mg de sulfato de quinidina en 2 sujetos utilizando un diseño cruzado al azar, en el cual no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad de los productos estudiados.

En otro estudio de 4 marcas comerciales de sulfato de quinidina (tabletas) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad de los productos, sin embargo, si se encontraron diferencias significativas en los tiempos para alcanzar la concentración plasmática máxima y en las constantes de velocidad de absorción de los mismos. (69)

Huynh-Ngoc y colaboradores (70), realizaron un estudio de biodisponibilidad de 3 formulaciones de -

acción sostenida de quinidina en 12 voluntarios de acuerdo a un diseño de cuadrado latino de 3 X 3, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad de los productos estudiados, en las concentraciones de quinidina en plasma entre 1 y 4.5 hr.

Regardh y colaboradores - - (65), determinaron la biodisponibilidad de 2 productos de acción sostenida de bisulfato de quinidina en 6 voluntarios clínicamente sanos, encontrando grandes diferencias en la biodisponibilidad de los productos. Asimismo encontraron que el producto que presentaba una baja disolución en jugo gástrico simulado dio concentraciones plasmáticas mas bajas.

Mahom y Mayersohn (61), - - efectuaron un estudio de biodisponibilidad comparativa de una tableta de sulfato de quinidina y un producto de liberación sostenida de sulfato de quinidina en 10 voluntarios, utilizando un diseño cruzado al azar, encontrando que la tableta convencional se absorbe mejor que el producto de liberación sostenida.

En otro estudio (71), se -- comparó la biodisponibilidad de 8 formulaciones de sulfato de quinidina, 2 de gluconato de quinidina y una de poligalacturonato de quinidina en 24 voluntarios sanos de acuerdo a un diseño de cuadrado latino 6 X 6 en 2 grupos. Solamente una formulación de gluconato de quinidina presentó una -- área bajo la curva menor que los demás productos.

5.2 FACTORES QUE AFECTAN LA BIODISPONIBILIDAD DE QUINIDINA

La quinidina ha sido incluida dentro de los productos cuya biodisponibilidad es susceptible a factores tales como:

a) Las sales utilizadas en las preparaciones farmacéuticas: poligalacturonato, gluconato, sulfato y bisulfato de quinidina.

b) La administración del fármaco junto con alimentos. (72) Se ha demostrado que cuando se administran dosis repetidas en presencia de alimentos la biodisponibilidad se ve notablemente disminuida y no se alcanzan las concentraciones plasmáticas necesarias para obtener el efecto terapéutico. Como es imposible administrarla 3 veces al día sin interactuar cuando menos una vez con los alimentos, es importante desarrollar una forma de dosificación que libere el compuesto y lo haga disponible para disolverse antes de llegar al tracto gastrointestinal.

c) La inactividad física asimismo disminuye la biodisponibilidad del medicamento. (57)

5.3 EVIDENCIAS PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS COMERCIALES DE QUINIDINA.

1) Se ha encontrado que existen grandes variaciones interindividuales en los niveles plasmáticos después de la administración oral e intravenosa de quinidina.

Debido a que este fármaco posee un índice terapéutico estrecho, es necesario establecer la equivalencia de las formulaciones, las cuales deberán conducir a niveles plasmáticos arriba de la concentración mínima efectiva ($2 \mu\text{g/ml}$) y abajo de la concentración tóxica ($6 \mu\text{g/ml}$) (73), ya que una falta de bioequivalencia podrá tener serios efectos adversos en el paciente.

2) Asimismo existen evidencias farmacocinéticas de que existe un metabolismo rápido de este fármaco, por lo cual el efecto terapéutico y/o tóxico de cada uno de los productos conteniendo quinidina está determinado por la velocidad y el grado de absorción.

Criterio para una prueba de biodisponibilidad.

En base a las evidencias -- anteriormente mencionadas, la FDA requiere se hagan estudios de bioequivalencia de los productos comerciales del mercado americano. Los requeri--

mientos de biodisponibilidad que se han establecido para las formas farmacéuticas orales conteniendo sulfato, gluconato y poligalacturonato de quinidina (42), son:

Cada fabricante excepto el que fabrica el producto de referencia deberá cumplir con:

a) Estudios de disolución comparando su fármaco con un material específico de referencia.

El producto pasará la prueba si se disuelve no menos del 85% en 30 minutos, de cada cápsula o tableta. La prueba se realizará en 900 ml de HCL 0.1 N, en el aparato I de la USP a 100 rpm.

En un estudio "in vivo" el producto deberá cumplir con lo siguiente:

El producto a estudiar y el producto de referencia no deberán diferir en más del 20% en los valores promedios de los siguientes parámetros:

Concentración plasmática máxima (C_{pmax}), área bajo curva de concentración en plasma - tiempo, tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (t_{max}) y constante de absorción (k_a)

Esto deberá cumplirse cuando menos en un 75% de los sujetos que participaron en el estudio.

Además, las técnicas analíticas y estadísticas deberán ser lo suficientemente sensibles para detectar diferencias en la velocidad y grado de absorción de este fármaco.

5.4 FARMACOCINETICA EN ESTADOS PATOLOGICOS

Insuficiencia Renal.

La acumulación de metabolitos activos puede contribuir a la toxicidad de quinidina en pacientes -- con insuficiencia renal. (74)

Se ha encontrado que pacientes con problemas cardíacos y función renal disminuida, absorben cerca de la mitad de la dosis de quinidina comparados con pacientes normales. Estos pacientes tienen bajas velocidades de absorción, pero altos niveles de quinidina en plasma debido a que tienen un volumen de distribución considerable más pequeño y una disminución concomitante de excreción urinaria del fármaco (causada por una disminución en velocidad de filtración glomerular), (44) sin embargo, la vida de eliminación no se ve alterada, Conrad y colaboradores estudiaron la farmacocinética de quinidina en 9 pacientes, encontrando que la falla renal no altera la eliminación de quinidina. (75)

Los pacientes con hemodiálisis requieren de dosis más pequeñas que pacientes con función renal -- normal. (76) La acumulación de quinidina en suero por unidad de dosis -- en pacientes con hemodiálisis puede afectar tanto el volumen de distribución como la depuración. Datos preliminares presentados por Cutler y colaboradores, sugieren que ambos parámetros están disminuidos en sujetos urémicos.

Insuficiencia Hepática.

La unión de quinidina a -- proteínas plasmáticas está disminuida en pacientes con enfermedades hepáticas. Se ha demostrado que la fracción libre de quinidina en plasma es mucho mayor en pacientes con daño hepático que en pacientes normales. -- Así el porcentaje libre se incrementó de 14 a 41.5 en pacientes con disfunción hepática. (77)

Estos datos concuerdan --

con lo encontrado por otros autores (78), que en pacientes que padecen -- cirrosis, el volumen de distribución se ve aumentado, la vida - - - - - media es mayor y por lo cual se sugiere que a estos pacientes se les administren dosis más pequeñas, o aumentar los intervalos entre dosis ya que se ve aumentada un 50% en pacientes cirróticos.

Kenneth y colaboradores - - (79), evaluaron los parámetros farmacocinéticos de quinidina (vida media, volumen de distribución, depuración), después de la administración oral - de una sola dosis de 200 mg de sulfato de quinidina en 8 pacientes con--- trol y 8 pacientes cirróticos, encontrando que la farmacocinética de la - quinidina se ve alterada por la disfunción hepática: la vida media fue -- más prolongada (9 ± 1 hr) en el grupo cirrótico que en el grupo control -- (6 ± 0.5 hr) sin embargo, el valor medio de depuración fue igual en ambos grupos. La prolongación de la vida media se relacionó a un volumen de -- distribución significativamente más alto en el grupo de pacientes cirróticos (2.5 ± 0.1 L/kg) ($P < 0.1$).

Fallas Cardíacas Congestivas.

Muchos pacientes con arrit- mias cardíacas también padecen de falla cardíaca congestiva. Una evalua- ción de la farmacocinética de quinidina en estos pacientes indica que la falla cardíaca reduce la velocidad de absorción y el volumen de distribu- ción, sin embargo, la vida media de eliminación se ve inalterada. (80)

La velocidad de absorción - de quinidina del tracto gastrointestinal se ve reducida en enfermos con falla cardíaca congestiva debido a al reducción en la velocidad de flujo de sangre visceral. (44)

En pacientes con falla car- díaca congestiva la quinidina permanece en plasma por períodos prolonga-- dos de tiempo, debido a la disminución de la filtración glomerular; por - lo cual se deberán tener precauciones cuando se administra este fármaco a

pacientes enfermos del corazón, especialmente en terapia a largo plazo. - -
(44)

Clarence y colaboradores (44), realizaron un estudio en 8 pacientes sanos (4 hombres y 4 mujeres) y 9 pacientes con falla cardíaca congestiva, a los cuales se les administraron 400 mg de gluconato de quinidina vía infusión intravenosa durante 22 minutos. - En la figura No. 4 se presentan los resultados, en los cuales se puede observar que el perfil de disposición fue el mismo para ambos grupos, pero la concentración plasmática era mayor en el grupo de pacientes cardíacos, la vida media calculada fue igual en ambos grupos, sin embargo, el volumen de distribución fue menor en el grupo de pacientes cardíacos.

Estos repercute cuando los regímenes de dosificación están basados en la farmacocinética de voluntarios sanos, se puede sobreestimar seriamente la dosis requerida, ya que pacientes con falla cardíaca mantienen niveles de quinidina más altos.

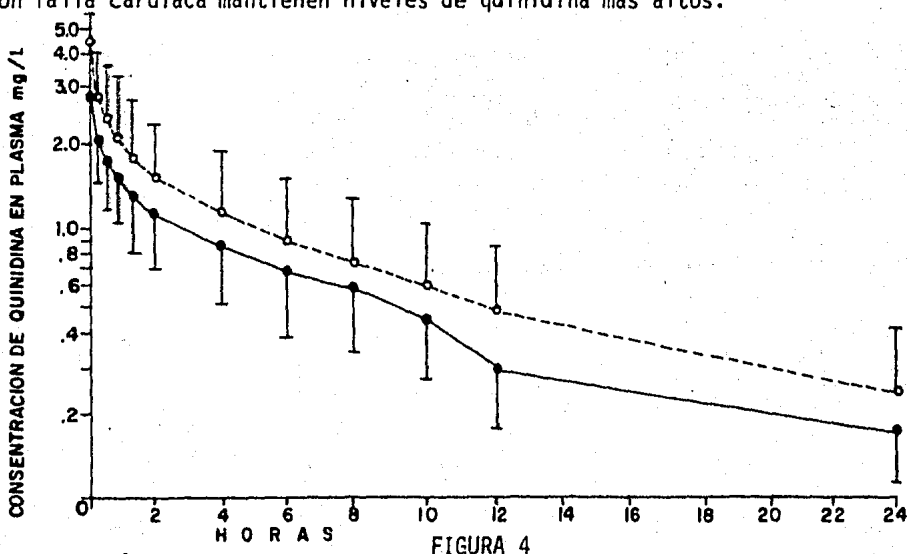


FIGURA 4
GRÁFICAS SEMILOGARÍTMICAS DE CONCENTRACIONES MEDIAS DE QUINIDINA EN PLASMA DESPUÉS DE 22-MIN. DE INFUSIÓN DE GLUCONATO DE QUINIDINA, OBTENIDA EN PACIENTES CON FALLA CARDÍACA CONGESTIVA (O) Y PACIENTES CONTROL (●)

Arritmias Cardíacas.

No se han encontrado diferencias en los parámetros farmacocinéticos, después de administrar la quinidina en voluntarios sanos y en pacientes con arritmias cardíacas. - (77)

5.5 INTERACCIONES DE QUINIDINA CON OTROS FARMACOS

Antiácidos.- Se ha encontrado que algunos antiácidos orales incrementan el pH urinario, lo cual hace que la proporción de quinidina no ionizada aumente, favoreciendo la reabsorción tubular y como consecuencia, los niveles plasmáticos de quinidina se ven aumentados. Zerín y colaboradores (81), encontraron que después de administrar tabletas conteniendo hidróxido de magnesio, el pH urinario se incrementa y reportan el caso de un paciente que desarrolló intoxicación con quinidina después del uso de este tipo de tabletas durante 8 días.

Asímismo se ha encontrado que el bicarbonato de sodio alcaliniza la orina favoreciendo la reabsorción de quinidina. En estos casos, se recomienda disminuir la dosis de quinidina para impedir que se lleguen a niveles tóxicos. (82)

Antiepilépticos.- Estudios farmacocinéticos de quinidina administrada junto con fenobarbital o difenilhidantoína indican que este tipo de fármacos reducen la vida media en un 50%, de tal manera que el uso concomitante de estos fármacos en pacientes con enfermedades cardiovasculares producen concentraciones plasmáticas de quinidina inadecuadas. (83)

En otro estudio se encontró que el fenobarbital y la difenilhidantoína aumentan el metabolismo hepático, por lo cual la vida media disminuye y la concentración de quinidina en plasma es menor. Estos autores (81), recomiendan que en el ca

so de administrar difenilhidantoína o fenobarbital con quinidina es necesario cambiar el régimen de dosificación.

Anticoagulantes.- Se ha encontrado que la administración de quinidina con anticoagulantes produce -- una elevación de la actividad del anticuagulante (85), pudiendo producir -- efectos hipotrombinémicos. Se han encontrado casos de pacientes con hemorragias después de la administración conjunta de quinidina y warfarina. -- (86)

Dieta.- Los alimentos que alcalinizan la orina aumentan la reabsorción tubular de este fármaco pudiéndose llegar a niveles plasmáticos tóxicos. Es recomendable que no se tomen grandes cantidades de jugos cítricos cuando se administra este fármaco. (87)

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

La quinidina es un fármaco antiarrítmico cuya actividad farmacológica está directamente relacionada con la concentración en plasma. El índice terapéutico de este fármaco es muy pequeño (2 - 6 μ g/ml) y su absorción presenta una gran variabilidad interindividual.

Los metabolitos de la quinidina: 3-hidroxiquinidina, 2'-oxoquinidinona y 0-desmetilquinidina también presentan actividad farmacológica y pueden contribuir a los efectos tóxicos de la quinidina.

La disposición de la quinidina se ajusta a un modelo abierto de 2 compartimientos después de una administración intravenosa y a un modelo abierto de 1 compartimiento después de una administración oral. La vida de eliminación de este fármaco es de 6.39 \pm 1.5 hr.

Después de la administración oral se absorbe un 85%.

Se han encontrado diferencias farmacocinéticas cuando este fármaco se administra en pacientes con insuficiencia hepática o falla cardíaca congestiva, a estos pacientes se les deberá administrar dosis más pequeñas, ya que su concentración plasmática es más alta.

Debido a la gran variabilidad interindividual encontrada, y a su estrecho rango terapéutico la FDA requiere se efectúen estudios de bioequivalencia de los productos que --

contienen quinidina, con el fin de garantizar que al sustituir una marca comercial por otra se obtenga el mismo efecto terapéutico.

CAPITULO VII
BIBLIOGRAFIA

- [1] The United States Dispensatory and Physican's Pharmacology 26 th Edition, pág. 980-986, (1976)
- [2] Cross Coeur. El Medecine Interne. Tome XIII, No. 1, 133-139 -- Janvier (1974)
- [3] Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 1076-1078, (1974)
- [4] Index Merck pág. 1047, IX Edition (1976)
- [5] U.S. Pharmacopeia National Formulary USP XX NF XV, pág 699-670 - (1980)
- [6] Clarke C.G.E. Isolation and Identification of drugs. Vol. 1 pág. 531, London (1974)
- [7] Danniels, T.C. and Jorgensen, E.C.: Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry pág. 63, Sth Ed. J.B. Lippincott -- Co., Philadelphia, (1966)
- [8] Karawya Mohamed S. and Diab M. Aly, J. Pharm Sci., 66-9, 1317-1319, september (1977).
- [9] Brodee and Underfriend J. Pharmacol Exp. Ther. 78, 154, (1943)
- [10] Armand and Badinand Ann. Biol. Clin., 30, 599 (1972)
- [11] Osinga A. and Wolff F.A. Clin. Chim. Acta, 73, 505-512, (1976)
- [12] Wesley-Hadzija B. and Mattocks A.M. J. Chromatog., 144, 223-230, (1977)
- [13] Moulin M.A. and Kinsum H. Clin. Chim. Acta, 75, 491-495, (1977)
- [14] Midha and Carette. J. Pharm. Sci., 63, 1244, (1974).
- [15] Driscoll Valentine J. Pharm. Sci., 65, 96, (1976)

- [16] Kates Robert E., Mckennon Douglas W. J. Pharm. Sci., 62-2, 269-270, (1978)
- [17] Sved, Mcgilveray I.J., J. Chromatog., 145, 437-444, (1978)
- [18] Peat A. Michael and Jennison A. Thomas. Clin. Chem., 24-12, - - 2166-2168, (1978)
- [19] Guentert Coates. J. Chromatog., 162, 59, (1979)
- [20] Crothamel William G. and Kowarski Benjamin. Clin. Chem., 23-11, 2030-2033, (1977)
- [21] Weidner Noel, Ladenson Jack H. Clin. Chim. Acta, 91, 7-13, - - (1979)
- [22] Powers James L. and Sadee Wolfgang, Clin Chem., 24-2, 299-302, - (1978)
- [23] Reece, Peikert Philip A., Margot. J. Chromatog., 181-2, 207-217, (1980)
- [24] Kline B. J. Turner. Anal Chem., 51, 8449, (1979)
- [25] Ahokas, Jorma T., Davies Carol. J. Chromatog., 183-1, 65-71, -- (1980)
- [26] Méndez, R. y Kaola E. En III Simposio Panamericano de Farmacología y Terapéutica. Excerta Medica Foundation, Amsterdam, 135, - (1966)
- [27] Nason, D.T. Brounwald, E.: In Fulton, W.F.M. Modern Trends in - Pharmacology and Therapeutics. Buther Worths, London, 1, 112, - (1967)
- [28] Szekeres, L.: Dans Hazaed, R. et Cheymol. J. Actualites Pharmacologiques. Masson et Cie., Edit Paris, 19, 148, (1966)
- [29] Bernrester, M.: Electrocardiography, 2nd. Ed. J.B. Lippincott - Col., Philadelphia, (1963)
- [30] Gold H.: Quinidine in Disorders of the Heart. Paul B. Hoeber, - Inc., New York, (1950)

- [31] Mc Intosh, H.D. y Morris, J.J.: En Frieldber, C.K. y Donoso, E.: Progresos en las enfermedades cardiovasculares. Trad. Cast. Edit. Científico-Médica Barcelona, 6, 350, (1967)
- [32] Prinzmetal, M. Rakita, L., Borduas, J. Cardiol. 157, 1175 (1955)
- [33] Lewis T.: The Mechanism and Graphic Registration of the Heart - Beat. 3rd. Shaw and Sons, London, (1925)
- [34] Guadalajara Boo J.F. Cardiología 1a. Edit., Edit. Méndez Cervantes, 87-96, México (1981)
- [35] Prizmetal, M.: Ishikawa, K.: Oishi, H., Ozkan, E Wakayama, J. -- and Baines, J.M.: J. Pharmacol and Exper. Ther., 157, 659, - - - (1967)
- [36] Frieldberg, C.K.: Disease of the Heart, 3rd. Ed. W.B. Saunders - Col., Philadelphia, (1966)
- [37] Golman, M.J.: Frieldberg, C.K., Progresos en las enfermedades -- cardiovasculares. Trad. Cast. Edit. Científico-Médica, Barcelona, 1, 501, (1963)
- [38] Solokow, M. y Perlof, D.B., Frieldberg, C.K., Progresos en las - enfermedades cardiovasculares, Trad. Cast. Edit. Científico-Médica, Barcelona, 2, 341 (1964)
- [39] Blinder et al. Arch. Int. Med., 86, 917, (1950)
- [40] gluck et al. J.A.M.A., 145, 637, (1951)
- [41] Bellet, S.: Frieldberg, C.K. y Donoso E., Progresos en las enfermedades cardiovasculares, Trad. Cast. Edit. Científico-Médica, - Barcelona, 6, 513, (1967)
- [42] Unit States Food and Grug Administration Fed. Regist., 45 (213), 72200-4, 801031
- [43] Brandi Pifano Sergio, Feo Almeida Deyanira: Acta Cient. Venezolana, 30, 218-223, (1979)
- [44] Ueda Clarence T. and Dzindzio S. Barry. Clin. Pharmacol. Ther. - 23-2, 158-164, february (1978)
- [45] Yeh J.Z. and Narashi Toshio. J. Pharmacol and Exp. Ther. 196-6, 407-429 (1976)

- [46] Grant A.O. and Katzung B.G., J. Pharmacol and Exp. Ther., 196-2, 407-419, (1976)
- [47] Hidalgo Ma. del C., Aspectos Bioquímicos de Interés Farmacológico, Compañía Editorial Continental, México 1980
- [48] Greenblantt David J., Pfeifer Henry J., J. Pharmacol and Exp. -- Ther., 202-2, 365-378, (1977)
- [49] Ueda Clarence T. Williamson Blake J., Clin. Pharm. and Ther., - - 20-3, 260-265, (1976)
- [50] Venho W.M.K., Arznein-Forsch/Drug Research, 26-10, 1870-1875, -- (1976)
- [51] Guentert, Theodor W., Holford, J. Pharmacokinet. Biopharm., 7-4, 615-630, (1979)
- [52] Crounhamel, W.G. Engl. J. Med., 290, 1379-1330, (1974)
- [53] Huffman, D.H., and Hignite, C.E., Clin. Chem., 22, 810, (1976)
- [54] Ochs, Herman R. Grube, Eberhard. American Heart J., 99-4, 468-75, (1980)
- [55] Lilsen Odd G. and Jacobsen Sten. Biochem Pharmacol., 24, 955-998, (1975)
- [56] Alfrime M., Rudenberg M.M. Eur. J. Clin. Pharmacol, 8, 267, - -
- [57] Ueda Clarence T., Hirsheld David S., Clin. Pharmacol. and Ther., 19-1, 30-36, (1975)
- [58] Huges I.E., Dlet K.F. J. Clin. Pharmacol., 2, 521, (1975)
- [59] Drayer D.E., Restivo K., J. Lab. Clin. Med., 90-5, 816-822, novem ber (1977)
- [60] Bellet, S. Roman, I.R. Am. J. Cardiol., 27, 368, (1971)
- [61] Mahom W.A., M.D., Clin Pharmacol and Ther., 19-5, Part I, 566-576, (1976)
- [62] Drag Gremstad. Acta Pharmacol et Toxicol., 41, 148-160, (1977)

- [63] Croulthame1 W.G. Am. Heart J., 90, 335-339, (1975)
- [64] Ochs Herman R., M.D., Greenblantt David J., The American J. Cardiology, 41, 770-777, april (1978)
- [65] Regardh C.G., Johnsson G., Arzein-Forch/Drug Res., 27-11, No. 9 1716-1718, (1977)
- [66] Aviado Domingo M., M.D., J. Clin. Pharmacol., 15-7, 477-485, ju ly (1975)
- [67] Swarbrick, J. Dosage Form Desing and Bioavailability. Edit. Lea and Febiger, Philadelphia, (1973)
- [68] Grigs D.E., Stevens H.G. Med. Clin. North Am., 36, 1025-1034, - (1952)
- [69] Strum Jeffrey D., Ebersole John W., J. Pharm. Sci., 67-4, 568-569, april, (1978)
- [70] Huynh-Ngoc Tho, Chabot Michel, J. Pharm. Sci., 67-10, 1456-1459, (1978)
- [71] Mc Gilveray, K.K. Midha, J. Pharm. Sci., 70-5, 524-529, May - - (1981)
- [72] Bellet H. Finkelstein. Arch. Inter. Med., 100, 750, (1957)
- [73] Huynh-Ngoc Tho and Sirois G. Pharm. Acta Helv. 50-3, 69-72, - - (1975)
- [74] Affreme M. and Reidenberg, Eur. J. Clin. Pharmacol., 8, 267, -- (1975)
- [75] Conrad, Barry, Chidsney. J. Am. Heart. Assoc., 55, 1, (1977)
- [76] Kates Robert E., Sokoloski Theodore D. Clin. Pharmacol, Ther., 23-1, 30-35, (1978)
- [77] Conrad Kenneth M.D. Circulation, 55, 1, (1977)
- [78] Wilkinson G.R., and Shando, D.G., Clin. Pharmacol. Ther., 18, 377, (1975)
- [79] Kessler Kenneth M., M.D. William C. Humphries. American Hear J., 69-5, 627-635, november, (1978)

- [80] Kessler, K.M. Lowenthal, D.T., J. Med. 290, 706-709, (1974)
- [81] Zarin M.B. Texas Med. 66, 64, (1970)
- [82] Knours H. Am Inter. Med., 68, 1157, (1968)
- [83] Wilkenson J.J., Nies G.R.N. Engl. J. Med., 294, 699, (1976)
- [84] Data J.L.N. Engl. J. Med., 294, 699, (1976)
- [85] Hartson. Drug Intelligence, 2, 174, (1968)
- [86] Koch-Wesser. J. Am. Inter. Med., 68, 511, (1968)
- [87] Embil K. Am. J. Hosp. Pharm., 33, 1294, (1976)
- [88] Katz L.N. y Pick, A.: Friedberg, C.K., Progresos de las enfermedades cardiovasculares, Trad., Cast. Edit. Científico-Médica, -- Barcelona, 1, 525, (1963)
- [89] Brata Satish. Biochemical Pharmacology, 25, 2631-2633. (1976)
- [90] Ueda C.T. Res. Commun Chem. Pathol. Pharmacol., 14, 215-225, - - (1976) b.