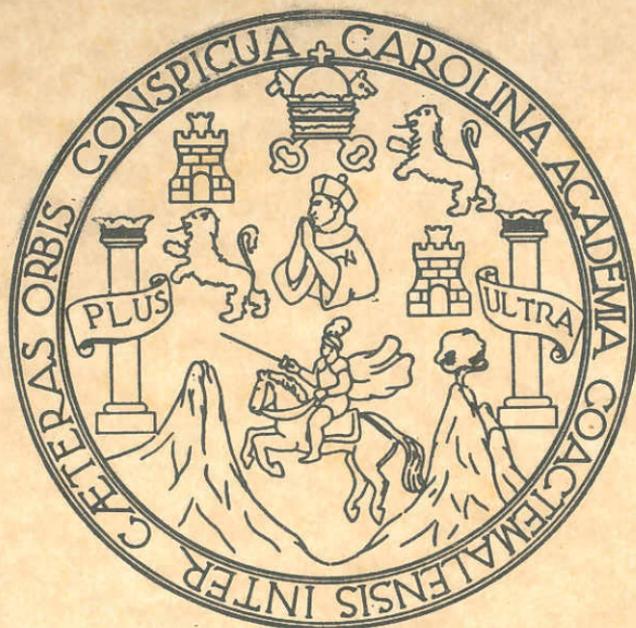


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION DIGITALICA  
CON DIFENILHIDANTOINA

CARLOS ALBERTO GUEVARA GARCIA

I. INTRODUCCION .....	1
II. ANTECEDENTES Y REVISION BIBLIOGRAFICA ...	2
1.- Intoxicación Digitalica .....	3
1a. Acciones de la Digital .....	4
1b. Manifestaciones Cardíacas de Intoxica- ción Digitalica.....	7
1c. Tratamiento de la Intoxicación Digitalica	8
2.- La Difetilhidantoina como Antiarrítmico .....	10
2a. Farmacocinética.....	11
2b. Mecanismo de Acción .....	12
2c. Toxicidad .....	16
2d. Tratamiento de la Intoxicación por DFH..	17
III. JUSTIFICACION .....	18
IV. DEFINICION DEL PROBLEMA .....	19
V. OBJETIVOS .....	20
VI. HIPOTESIS .....	21
VII. MATERIAL Y METODOS .....	22
VIII. PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS ...	23
- Gráficas y Cuadros .....	25
- Aplicación Digitalica .....	32

	Pág.
IX. CONCLUSIONES .....	38
X. RECOMENDACIONES .....	40
XI. BIBLIOGRAFIA .....	41
1. - Intoxicación Digitalica .....	
1a. Acciones de la Digital .....	
1b. Manifestaciones Clínicas de Intoxica- ción Digitalica .....	
1c. Tratamiento de la Intoxicación Digitalica .....	
2. - La Difenilhidantoina como Antiaritmica .....	
2a. Farmacocinética .....	
2b. Mecanismo de Acción .....	
2c. Toxicidad .....	
2d. Tratamiento de la Intoxicación por DFH .....	
III. JUSTIFICACION .....	
IV. DEFINICION DEL PROBLEMA .....	
V. OBJETIVOS .....	
VI. HIPOTESIS .....	
VII. MATERIAL Y METODOS .....	
VIII. PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS .....	
- Gráficas y Cuadros .....	
- Análisis y Discusión .....	

## INTRODUCCION

A pesar de que los Digitálicos fueron introducidos en la terapéutica médica hace más o menos 200 años, siguen siendo drogas de constante actualidad.

El aspecto que ocupa más atención en este momento, es el tratamiento de la Intoxicación por Digitálicos; lo cual se explica por su alta incidencia, pues sabemos que un 20% de pacientes digitalizados sufren intoxicación y, porque ésta puede tener graves consecuencias, si no fatales.

El medicamento más reciente y usado con éxito en el tratamiento de esta entidad es la Difenilhidantoina (DFH); el presente estudio evaluará los resultados obtenidos con este fármaco en el tratamiento de las Arritmias producidas por la Intoxicación Digitalica.

## ANTECEDENTES

Hasta la fecha, en nuestro medio, sólo se encuentra un estudio sobre este tema; el cual fue presentado como Tesis en Mayo de 1980, titulado "Intoxicación Digitalica" (ver Bibliografía) en la que se estudian 55 casos de pacientes tratados con digital, 11 de los cuales sufrieron intoxicación y en la que solo se hace mención de que se debería usar la DFH con mayor frecuencia, dada su eficacia en el tratamiento de los intoxicados y se recomienda, el preconizar nuevos medios y técnicas en el tratamiento de esos pacientes. Existen múltiples publicaciones con respecto al tema que nos interesa en este trabajo, a nivel internacional, las cuales han servido de base para la realización de este estudio.

## REVISION BIBLIOGRAFICA

### 1.- INTOXICACION DIGITALICA:

Esta complicación regularmente, es consecuencia de una sobredosificación con el glucósido cardíaco Digital; que ocurre en un 20% de pacientes tratados con este fármaco. (4,7,14).

Existen varios factores predisponentes para que ocurra la intoxicación, siendo estos: (4,7,9,14)

1. Efectos acumulativos de las dosis de mantenimiento de digital.
2. Empleo heroico de grandes dosis de digital.
3. El uso de medicamentos diuréticos.
4. Enfermedades subyacentes: Insuficiencia Renal, etc.
5. Incapacidad del médico para reconocer que la dosis debe ajustarse cuidadosamente en c/ individuo y/o enfermedad.
6. Alteraciones hidroelectrolíticas:

- a) Hipocalcemia
- b) Hipercalemia
- c) Hipercalcemia
- d) Hipomagnesemia

7. Enfermedades cardíacas que predisponen a Arritmia.
8. Enfermedad pulmonar (hipoxia).
9. Hiper e Hipotiroidismo.

Los síntomas y signos que invariablemente se presentan en esta afección pueden ser tanto cardíacos como extracardíacos e incluyen: anorexia, náuseas, vómitos, visión amarillenta, cefalea, somnolencia, fatiga, malestar general, etc.; pero los de mayor gravedad son sin duda, los producidos a nivel cardíaco, específicamente alteraciones de la frecuencia y el ritmo cardíaco (arritmia) sobretodo ventriculares. (6,7)

Para el tratamiento de las Arritmias es necesario el conocimiento de la fisiopatología de dicha anomalía, de la acción farmacológica de la digital y la acción de los medios terapéuticos existentes.

#### 1a. ACCIONES DE LA DIGITAL:

Con el nombre de Digital se hace referencia a todos los Glucósidos Cardíacos que tienen una acción específica y poderosa sobre el miocardio, lo que los hace ser fármacos efectivos e insustituibles en el tratamiento, principalmente, de la Insuficiencia Cardíaca (IC). La substancia existe en varias plantas pero la digital oficial está representada por la hoja seca de la planta herbácea, DIGITALIS PURPUREA.

Cada glucósido es una combinación de una Aglucona o Genina con una a 4 moléculas de azúcar; reside su actividad farmacológica en la Aglucona, cuya penetración en la célula cardíaca es facilitada por las moléculas de azúcar.

Acciones Cardiovasculares: (2,4,7,9,14)

Representan las principales indicaciones de los glucósidos cardíacos en la IC (ya que es a través de estas por las que el corazón mejora su funcionamiento como bomba) siendo las más importantes:

- 1.- Aumento del gasto y trabajo cardíacos por aumento de la fuerza de contracción miocárdica (Inotropismo Positivo).
- 2.- Disminución de la frecuencia cardíaca (Cronotropismo Negativo), que es secundaria a la mejora del corazón como bomba (al mejorar el Gasto Cardíaco).
- 3.- Disminución de la velocidad de conducción (Dromotropismo Negativo).

La mejora observada en otros sistemas del paciente con IC ante la administración de digital, se debe, no a su acción directa sobre c/u de ellos, sino a la mejora del gasto cardíaco. Así tenemos que la Acción Diurética, es secundaria a la acción de los glucósidos sobre el miocardio y el funcionamiento circulatorio causando mejor riego sanguíneo renal con lo que mejora la función renal, traduciéndose dichos efectos en un aumento de la excreción de electrolitos y disminución relativa de la albuminuria; comprobándose la mejora de la función renal al efectuarse pruebas de depuración renal. (4,7,9,12).

Desde hace años que se sospechaba que los glucósidos cardíacos tienen una Acción Directa en el riñón, que se debería a inhibición competitiva de los corticosteroides dada la semejanza estructural de los glucósidos con las Hormonas Suprarrenocorticales, pero hasta la fecha no se ha comprobado si dicho efecto favorece la diuresis observada en pacientes con IC que son tratados con digital. (9,14)

## EFFECTOS ELECTROCARDIOGRAFICOS: (2,7,9,12,14,18)

Se hacen manifiestos 2-4 hrs. después de una dosis oral de digital, registrándose primero: cambios en el Segmento RS-T o en la onda T, pudiendo ocurrir aislados o simultáneamente; estos cambios se deben a la acción directa de la digital. Otro efecto que se presenta un poco después de los señalados anteriormente es, la prolongación del intervalo P-R que raras veces es mayor de 0.25 segs., si se presenta después de administrar digital hay que pensar que existía una enfermedad subyacente del aparato de conducción. También puede causar acortamiento del segmento Q-T, lo que demuestra que el fármaco disminuye la duración de la Sístole Ventricular.

Los efectos de la digital en el corazón pueden simular casi cualquier trazado electrocardiográfico por trastornos cardíacos - arrítmicos: Katz señaló que desde el punto de vista electrocardiográfico, la digital es un "gran mimo".

## ACCION A NIVEL CELULAR: (4,9,12,14,16)

Los glucósidos cardíacos producen su efecto Inotrópico Positivo gracias a una acción que ejercen sobre un sistema enzimático denominado ATP-asa de la membrana, la cual es activada por Sodio y Potasio y a su vez modificada por los cambios en la composición Iónica.

En general se acepta que la digital inhibe a la adenosin trifosfatasa cardíaca, siendo esta enzima la que suministra la energía para el transporte activo a través de la membrana del sodio y potasio; también se ha demostrado inhibición del transporte del sodio y potasio en eritrocitos por la digital; de dichas observaciones se concluye que la inhibición enzimática y la pérdida de potasio intracelular, son los mecanismos de acción por los

cuales los glucósidos cardíacos ejercen su efecto inotrópico positivo.

Por otro lado, la contracción de la fibra miocárdica es causada por el complejo actina-miosina, cuya formación depende de la combinación de calcio con la proteína troponina; en consecuencia dicha acción contráctil se encuentra activada por aumento de la concentración de iones de calcio. Se postula que la digital aumenta el ingreso de calcio como resultado de la inhibición del sistema de sodio, K-ATPasa y de esa manera aumenta la contracción, pero en general no está definido el mecanismo responsable del ingreso de mayores cantidades de calcio intracelular. Además la pérdida del potasio por el mecanismo antes descrito parece brindar explicación adecuada de los efectos tóxicos de la digital.

## 1b. MANIFESTACIONES CARDIACAS DE INTOXICACION DIGITALICA: (7,9,14,2)

Hemos dicho que las Arritmias Cardíacas son los problemas más serios que conlleva la intoxicación por digitálicos, y son de más importancia que las manifestaciones extracardíacas de digitalismo. Sin duda la arritmia más frecuente es la aparición de EXTRASISTOLES que pueden ser tanto Ventriculares como Auriculares; si ocurre alternándose con contracciones cardíacas normales, se trata del llamado pulso Bigémimo (BIGEMINISMO), esto ocurre por aumento del automatismo del corazón por el exceso de digital, y es más probable en los pacientes con Fibrilación Auricular. También puede ocurrir pulso Trigémimo.

La TAQUICARDIA PAROXISTICA puede originarse en los ventrículos o las aurículas y solo requiere suspensión del fármaco, pero cuando coexiste con bloqueo es signo de peligro. La

TAQUICARDIA VENTRICULAR siempre debe considerarse grave, pues a veces, anuncia el apareamiento de FIBRILACION VENTRICULAR, por lo que el tratamiento con digital debe ser discontinuado prontamente, además la Fibrilación Ventricular es la causa más frecuente de muerte por Intoxicación Digitalica, pues interrumpe la contracción ventricular eficaz y la circulación cesa. Puede ocurrir también FIBRILACION AURICULAR, en esta la contracción auricular eficaz está abolida, y tanto el nodo A-V como los ventrículos son bombardeados con una serie muy rápida e irregular de estímulos; muchos son bloqueados en el nodo A-V pero muchos pasan adelante, traduciendo en contracciones ventriculares exageradamente rápidas y completamente irregulares. La TAQUICARDIA AURICULAR tiene su origen en un foco ectópicoauricular y no en el nodo S-A.

Otras arritmias que se producen por exceso de digital incluyen entre otras: taquicardia nodal A-V, parasístole, disociación por interferencia, bloqueo, pulso alternante y paro. El bloqueo cardíaco se refiere a una alteración en la cual la onda de excitación proveniente de la aurícula es retardada o bloqueada a nivel de los tejidos de unión (nodo A-V y FASCÍCULO común), lo que causa Disociación Aurículo Ventricular completa o ausencia de algunos latidos. El bloqueo parcial o completo debe considerarse siempre como prueba de Intox. Digitalica incluyendo síndrome de Stokes Adams y debe sospecharse si la frecuencia ventricular disminuye por debajo de 60 latidos por min.

#### 1c. TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION DIGITALICA: (4, 7, 9, 14, 18)

Aunque se acepta que en el Dx. de Intox. Digitalica tiene una importancia capital "la valoración clínica cuidadosa y prudente" del paciente que ingresa al hospital con arritmia gra-

ve o IC, aún sin conocer si ha tenido tratamiento previo con digital; el manejo dependerá, en el mejor de los casos, de las manifestaciones clínicas y el tiempo de evolución. En la sobre dosis aguda, el manejo es distinto de los pacientes que han tomado la droga por largo tiempo; en estos últimos hay que investigar la presencia de trastornos electrolíticos (ya aludidos) y cambios en la función Renal y/o Hepática.

Siempre que se diagnostique Intox. Digitalica tanto la digital como los diuréticos deben ser suspendidos y se vigilará de cerca la evolución del paciente con controles frecuentes de ECG, pues en algunos casos la sola interrupción de la droga corrige la anormalidad. Además, se ha usado el potasio como agente inicial del tratamiento, sobretodo si existe hipocalcemia, pues se sabe que existe un antagonismo entre potasio y digital, y las manifestaciones cardíacas de toxicidad son más probable que ocurran en cualquier situación clínica en que la concentración intracelular de potasio se encuentre disminuida. No deben darse sales de potasio IV en presencia de bloqueo A-V de alto grado o en Insuficiencia Renal.

Si con las medidas antes señaladas el estado del paciente no mejora, entonces habrá que emprender un tratamiento más agresivo, en el que los medicamentos antiarrítmicos en ocasiones son valiosos. Pueden presentarse bloqueos A-V de segundo o tercer grado, depresión del nodo sinusal y paro sinoauricular susceptible de ser controlados con atropina; bloqueos completos en que se hace necesaria la inserción de un marcapaso para su tratamiento. Las drogas Antiarrítmicas que pueden utilizarse son la Difenil Hidantoina (DFH), procainamida, quinidina, propanolol y lidocaina. Se ha dicho que la DFH es el fármaco más efectivo y seguro para el tratamiento de todo tipo de arritmias inducidas por digital. Como nuestro propósito es determinar si realmente lo es, describiremos a continuación las bases en que se apoya su efectividad.

## 2.- LA DIFENILHIDANTOINA COMO ANTIARRITMICO:

La DFH fue introducida para el tratamiento de epilepsia en 1938 por MARRIT Y PUTMAN (5,10,20). Posteriormente han aparecido varios estudios que ponen de manifiesto que la droga posee valor en el tratamiento de las arritmias inducidas por Digital.

Los primeros informes en los que se menciona su efectividad como antiarrítmico fueron comunicados por HARRIS Y KOKERNOT (5,15,16,20) quienes utilizaron DFH en infartos experimentales del miocardio, observando buenos resultados sobre todo en la evolución de las arritmias secundarias al infarto; al mismo tiempo se anunció que la DFH influye en el balance electrolítico de los tejidos nervioso y muscular cardíaco (ver mecanismos de acción).

Desde 1,954 se comprobó su valor en el tratamiento de las arritmias inducidas por digital, demostrándose una reducción de las mismas en un 60%, en animales tratados con la droga (15). Pero no fue sino hasta en 1,960 que LEONARD (20) utilizó por primera vez la DFH en el tratamiento de las arritmias ventriculares; luego un estudio efectuado en 1,973 (15) y realizado en la Unidad Coronaria del Policlínico de Cuyo Mendoza reporta que se observó 87% de efectividad para las arritmias supraventriculares y 80% de efectividad para las arritmias ventriculares.

Hasta la fecha numerosas publicaciones han demostrado su utilidad clínica como antiarrítmico (3,6,7,11,15), además su mecanismo de acción se ha ido conociendo mejor y la experiencia adquirida mayor, por lo que se ha acreditado como antiarrítmico más efectivo y seguro que la procainamida o la quinidina (7,16,20); no obstante existen evidencias que su eficacia es más potente en las arritmias de origen digitálico (5,7,10,11,13,15,16,20,24) incluyendo taquicardias supraventriculares y ventriculares, ex-

trasístoles ventriculares (Bigeminismo Ventricular), extrasístoles ventriculares multifocales, taquicardia auricular paroxística, ritmo nodal (A-V), marcapaso auricular errante y taquicardia nodal A-V (de la unión) o ventricular, incluso bloqueo A-V.

## 2a. FARMACOCINETICA:

La DFH es un polvo soluble en agua, análogo en su estructura química a los Barbitúricos (7,10,15,19). Se puede administrar oralmente o endovenosamente; cuando se administra oralmente es absorbida prácticamente en su totalidad por el tracto gastrointestinal, pero para el tratamiento de las arritmias cardíacas la vía IV es la preferida, ya que su concentración se eleva rápidamente para obtener una respuesta favorable dentro de los 3 - 5 segs. a 6 min. de finalizada su administración (5,7,13,22,24), variando la duración de la respuesta de 5min. a 4-6 hrs. (7,16,17,21,24). Se considera Respuesta Favorable cuando hay disminución del No. de latidos ectópicos o desaparición de la arritmia existente, conversión a ritmo sinusal o una disminución bastante significativa de la frecuencia ventricular arrítmica. La concentración plasmática en la que hay abolición de los ritmos ventriculares (niveles terapéuticos) están entre 8-16 ug/ml (1-2 mg/100 ml) (5,10,13,19) siendo alcanzadas las concentraciones apropiadas por una dosis IV de 50-100 mg, administrada lentamente (en 1 a 3 min) y repetida cada 10-15 min. (bajo control electrocardiográfico) hasta que se manifieste la respuesta terapéutica, o hasta que se haya inyectado un máximo de 10-15 mg/kg sin exceder 1 g al día. El preparado endovenoso de DFH que existe en el comercio, se obtiene disolviendo 250 mg del fármaco en 5 cc. de solvente que contiene un 40% de propilenglicol, 10% de alcohol etílico y agua con pH ajustado a 11 (15).

Luego de ser absorbida se conjuga en 70-95% a proteínas -

plasmáticas, principalmente por albúmina. Es metabolizada en el hígado por enzimas microsómicas hepáticas por medio de un mecanismo de Parahidroxidación (15,19); su metabolito principal: el derivado 5-fenil-5-para-hidroxifenil hidantoína (pHPPH) es inactivo, correspondiéndole el 60-70% de una dosis única del fármaco y una fracción algo menor en medicación crónica. Subsecuentemente se conjuga con el ácido glucorónico y es excretado finalmente por la orina, siendo la mayor parte reabsorbida y luego se excreta inicialmente por la bilis y después por la orina como compuesto hidrosoluble en gran parte como glucorónido. Menos del 5% de la droga es eliminada por las heces (19).

La velocidad de su metabolización es tal que después de una dosis única endovenosa, existe un decaimiento de aproximadamente un 10% en el nivel plasmático por hora. La semivida plasmática es de 24 horas y varía por lo menos por un factor de 4 (10).

Su metabolismo puede estar disminuido, o verse afectado en algunas circunstancias, tales como: Administración de Dihydroxicumarina, feniramidol, disulfiram, metilfenidato (Ritalin) y otras drogas; asimismo interfieren en su metabolismo las infecciones y enfermedades hepáticas (10,19).

## 2b. MECANISMO DE ACCION:

Hasta el momento se acepta y existen evidencias, de que la DFH ejerce su efecto antiarrítmico en las arritmias inducidas por digital a través de varios mecanismos, los cuales describiremos en seguida; no obstante, el o los mecanismos exactos no están aún muy bien definidos.

Existen evidencias electrofisiológicas de que produce una

estabilización de la membrana celular (8,10,19,22); efecto que sería la base de la disminución de la actividad ventricular ectópica en arritmias provocadas por digital.

En general se acepta que la DFH actúa aumentando la actividad de la bomba sodio-potasio ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ) (1,5,15,19,24), observándose una disminución del  $\text{Na}^+$  intracelular secundaria a la aceleración de la velocidad del transporte de  $\text{Na}^+$  intracelular que resulta de un incremento del  $\text{Na}^+$  extracelular; lo que corrige particularmente la disminución del máximo potencial diastólico (responsable de algunas arritmias). Estos cambios de concentración iónica del sodio, determinan el incremento de la concentración iónica del potasio intracelular (1,11,16,24) cuya concentración ha sido disminuida por la digital. Estas acciones electrofisiológicas de la DFH suprimen el automatismo elevado por el glucósido sin promover mecanismos de reentrada que a menudo constituyen la causa de las arritmias ventriculares (5,16,17,19).

Por otro lado en estudios efectuados en animales de experimentación reportaron que la DFH produce aumento del flujo sanguíneo coronario (5,16,22), esto sucedería primariamente como resultado de una reducción en la resistencia arteriolar coronaria (que sucede 5-20 min. después de administrar DFH) y presumiblemente también por vasodilatación directa y una disminución del volumen y la tensión arterial, atribuibles a remanso venoso con un aumento transitorio de la presión de fin de llenado diastólico ventricular izquierdo, considerándose ésta un efecto de presor transitorio. Sin embargo Winburg y Rowe notaron que los resultados con vasodilatadores coronarios obtenidos bajo condiciones experimentales no son reproducidos bajo condiciones clínicas y que aún cuando a la DFH se le pudiera asumir un efecto vasodilatador coronario, este no necesariamente lograría un resultado antiarrítmico (5) sobretudo en arritmias secundarias a Infarto del Miocardio.

No existe acuerdo aún con relación a la Conducción A-V, porque se ha reportado de que puede aumentarla (7,16,20,23); - ser modificada en modo mínimo (10); o bien ser retrasada (21); pero en general se acepta que la acelera y aunque el mecanismo exacto se desconoce dicha acción se relaciona más con los efectos que produce en el flujo de K<sup>+</sup> en la intoxicación digitalica así como también atribuida a efecto anticolinérgico o vagolítico de la droga. Además sabemos que una conductividad alterada en la forma de conducción disminuida puede caracterizar ciertas arritmias y que la causa frecuente de ésta conducción disminuida es una baja en el potencial transmembrana (5). La DFH puede aumentar el potencial transmembrana y así evitar el desarrollo de una conducción disminuida.

La DFH disminuye el automatismo de las fibras de Purkinje por deprimir (por acción directa) la despolarización en fase 4 (11, 16, 20) de las células del nodo S-A, esto se observa particularmente en el corazón intoxicado por digital y es la causa de su eficacia clínica en el tratamiento de ritmos ventriculares ectópicos (10,11,15,16).

No parece aumentar el PRE (período refractario efectivo) o DPA (Duración del Potencial de Acción) ni deprime la excitabilidad del músculo auricular o ventricular, ni del tejido especializado de conducción aunque en tejido aislado de Purkinje se ha reportado que hay aumento del cociente PRE/DPA (pues el DPA se acorta pero el PRE no disminuye proporcionalmente) lo que tiene importancia en relación con los efectos del fármaco sobre la conducción intraventricular (11,19,20).

Además mejora la tasa de elevación de la fase 0 (aumento del cociente  $dv/dt$  o índice máximo de despolarización) del potencial de acción de las fibras de Purkinje (deprimido por digital), también aumenta la reactividad de la membrana.

Estas acciones y los efectos sobre DPA-PRE y  $dv/dt$  disminuyen la probabilidad de trastornos de la conducción y bloqueo, así como la de ritmos de reingreso.

En la tabla siguiente se demuestran los efectos de la DFH sobre las propiedades eléctricas del corazón y se comparan a los efectos de quinidina y Procainamida.

Efectos Electrofisiológicos Cardíacos de DFH comparado a Quinidina y Procainamida

Propiedad	Cámara Cardíaca	Quinidina	Procainamida	Difenil Hidantoína
1.- Umbral a Estimulación Eléctrica. (Inverso de Excitabilidad)	Aurícula	Elevado	Elevado	Elevado
	Ventrículo	Elevado	Elevado	Elevado
2.- Período Refractario Efectivo (PRE)	Aurícula	Prolongado (efecto Directo y Bloqueo Vagal)	Prolongado	Disminuido (*)
	Ventrículo	Prolongado levemente	Prolongado Insignificamente	SCS (**) Relativamente aumentado
3.- Duración del potencial de Acción (DPA)	—	Prolongado (levemente)	Prolongado (levemente)	Disminuido
4.- Proporción del Aumento del Potencial de Acción	—	Disminuido	Disminuido	Disminuido (***) (aumentada) ****+†
5.- Velocidad de Conducción	Aurícula	Retardada	Retardada	Aumentada
	Ventrículo	Retardada	Retardada	Aumentada
6.- Automatismo		Deprimido	Deprimido	Deprimido

\* = En menor grado que el DPA

\*\* = SCS, Sin Cambio Significativo

\*\*\* = Efecto especialmente marcado en altas tasas de estimulación, tejido Auricular Aislado

\*\*\*\* = Fibras de Purkinje Caninas Aisladas

+† = Aumentado cuando previamente está disminuido por hipotermia o hipoxia.

## 2c. TOXICIDAD: (5,7,8,10,11,13,19,21,24)

Depende de la vía de administración, la duración de la exposición y dosis.

Cuando se administra endovenosamente puede producir - arritmias, incluso un estado epiléptico, colapso cardiovascular y depresión del SNC o ambos. Por vía oral produce signos atribuíbles al cerebelo y el sistema vestibular.

Los efectos tóxicos tales como nistagmo, tremor y ataxia cerebelar, aparecen a niveles plasmáticos por abajo de 20 ug/ml y los niveles tóxicos se han reportado en mayores de 30 ug/ml (5 mg/100 ml).

Las manifestaciones clínicas de la Intoxicación con DFH que se han reportado son: linfadenopatía y erupción en la piel semejante a rubeola que persiste mientras continúa con esta terapia; luego se descubrió hepatoesplenomegalia. Además se presentan: depresión, nerviosismo, artralgias, agranulocitosis, eosinofilia, cefaleas transitorias, ataxia, disartria, confusión; somnolencia y mareos que aparecen del segundo al sexto día de la administración y desaparecen dentro de las 24-48 hrs. de discontinuada.

En la medicación crónica se han reportado: hipertrofia gingival (20%), osteomalacia, anemia megaloblástica, cambios de conducta, síntomas gastrointestinales, hirsutismo en mujeres jóvenes, periarteritis nudosa y además hepatitis tóxica.

Un efecto indeseable y bastante frecuente que se presenta con la administración parenteral rápida, es la hipotensión arterial, que se presenta por lo regular 2 min. luego de iniciada la perfusión de DFH (5,15,22); efecto que se puede evitar si se ad-

ministra lentamente. Esta hipotensión parece ser secundaria a depresión de la función Ventricular Izquierda y a disminución de la resistencia vascular periférica (rvp) por acción vascular directa de la DFH, lo que es demostrado porque la disminución de la rvp no fue influenciada por la denervación total del corazón y la vasculatura periférica. También se ha reportado que una dosis de 20 mg/kg conduce a depresión respiratoria.

Los cambios electrocardiográficos que pueden anunciar toxicidad incluyen: prolongación del intervalo P-R, ensanchamiento del complejo QRS y cambios en el segmento S-T y onda T. Debemos recordar que cambios no específicos de onda T, pueden ocurrir en ausencia de toxicidad, y que con la dosis usual la DFH produce un acortamiento del intervalo Q-T.

## 2d. TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION POR DFH:

Por lo general las manifestaciones tóxicas desaparecen al suspenderse la administración de DFH, pero en caso de que sean necesarios, deberán tenerse a mano Metaraminol (100 mg) en 500 cc de D/A al 5% y atropina (0.6 mg) para el tratamiento de hipotensión o bradicardia respectivamente. También se ha recomendado el uso de Isoproterenol con el mismo efecto.

La DFH no debe usarse cuando exista bloqueo completo en la Intoxicación Digitálica. (7,10,11,22).

## JUSTIFICACIONES

- 1) Dada la frecuencia con que se observa esta complicación en pacientes que toman digital, y las posibles consecuencias fatales que conlleva, es fácil comprender que todo estudio u observaciones que se hagan tendientes a mejorar el pronóstico, basado en un mejor control terapéutico de estos pacientes, justifica su elaboración.
- 2) Porque a pesar de ser un tratamiento útil de la complicación más grave de la Intox. Digitálica (arritmias), dicho tratamiento es poco conocido y usado en nuestro medio.

## DEFINICION DEL PROBLEMA

La Intox. Digitálica induce trastornos del ritmo cardíaco que requieren ser controlados en el menor tiempo posible por la amenaza que representan para la vida del paciente afectado; es por eso que conociendo el Mecanismo Fisiopatológico de la anomalía, el uso de Difenilhidantoina se hace necesario para revertir dicho mecanismo; no obstante su empleo es delicado dada las acciones del fármaco y en su uso no solo hay que proceder con cautela sino también (como en cualquier otro medicamento) - conocer su dosificación, mecanismo de acción, efectos colaterales y efectos tóxicos.

## OBJETIVOS

- 1.- Comprobar la eficacia terapéutica de la DFH en el tratamiento de la Intoxicación Digitálica.
- 2.- Conocer las arritmias cardíacas más frecuentes producidas por Intoxicación Digitálica.
- 3.- Determinar qué tipo de arritmias responde mejor a la DFH.
- 4.- Conocer la Farmacocinética y Biodisponibilidad de la DFH.
- 5.- Aprender a reconocer y tratar los efectos colaterales indeseables de la DFH.
- 6.- Determinar la enfermedad cardiovascular subyacente que hace al paciente más susceptible de Intoxicación Digitálica.
- 7.- Dejar revisión Bibliográfica con el objeto de que tanto Médicos como Estudiantes de Medicina, puedan tener una fuente disponible para el conocimiento de la Intoxicación Digitálica y su tratamiento con DFH.

## MATERIAL Y METODOS

### HIPOTESIS

"Las arritmias ventriculares inducidas por digital responden al tratamiento con Difenilhidantoina".

## MATERIAL Y METODOS

- Se seleccionaron las Historias Clínicas de los pacientes hospitalizados con Dx. de Intoxicación Digitálica en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital General San Juan de Dios durante el año de 1,980.
- Se hizo revisión de Bibliografía existente y pertinente al tema.
- Se solicitó al Depto. de Estadística y Archivo autorización para proceder a revisar los expedientes clínicos de los casos seleccionados; la que fue concedida.
- Con los datos obtenidos se procedió a la tabulación y elaboración de la presentación de resultados.

## PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

Cuadro No. 1. Características principales concernientes a 11 casos de pacientes con Intoxicación Digitalica Tratados con DFH en el Hospital General "San Juan de Dios" (Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos). año 1, 1980.

No. de caso	Edad (años)	Sexo	Enfermedad Cardíaca de Base	Arritmias	Tratamiento	Arritmia Post-Tratamiento
1	48	M	ICC* Sec. a Miocarditis de "et"?	Fibrilación Auricular, Bigemismo, Bloqueo avanzado del Haz de His	DFH*	Ritmo Sinusal + Bloqueo de Rama Izq. del Haz de His
2	78	M	ICC Sec. a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Extrasístoles Supraventriculares y Ventriculares Aisladas; Bloqueo de Rama Der. del Haz de His	DFH	Extrasístoles Ocasionales + Bloqueo de Rama Der. del Haz de His
3	69	F	ICC Sec. a Cardioangiosclerosis	Fibriloflutter Auricular	DFH	Arritmia Sinusal
4	80	M	ICC Sec. a Enfermedad Arteriosclerótica	Fibrilación Auricular, Bloqueo rama Der. Haz de His, Hemibloqueo del fascículo Ant. de la rama Izq.	DFH	Continuó con los mismos trastornos
5	38	F	ICC Sec. a Tromboembolismo	Bigeminismo, Bradicardia	DFH	Ninguna. (Ritmo Sinusal)
6	60	M	ICC Sec. a Arteriosclerosis	Bloqueo Bifascicular (rama Der. y Fascículo Ant. Izq.), Fibrilación Auricular, Bloqueo 1:1	DFH	Taquicardia con Bigeminismo (+)
7	59	F	ICC Sec. a Anemia	Extrasístoles Ventriculares y Auriculares con Bloqueo A-V 2:1 y 3:1, Wenckebach	DFH	Posible Taquicardia Auricular Paroxística + Bloqueo 2do. grado (+)

Tabla No. 1.

Signos y Síntomas de Ingreso Específicos de Intox. Digitálica.

ANORMALIDAD	No. de pacientes	%
Anorexia	7	63
Vómitos	6	54
Fatiga	6	54
Náusea	3	27
Visión Borrosa	2	18
Mareos	2	18
Ansiedad	2	18
Sudoración	2	18
Dolor Epigástrico	2	18
Cefalea	1	9
Visión amarillenta	1	9

Cuadro No. 1. (continuación)

No. de caso	Edad (años)	Sexo	Enfermedad de Base	Arritmias	Tratamiento	Arritmia Post-Tratamiento
8	72	F	ICC Sec. a Hipertensión Arterial	Fibrilación Auricular, Bigemismo, Extrasístoles Ventriculares y Auriculares, Bloqueos incompleto rama Der. Haz His	DFH	Fibrilación Auricular + Extrasístoles Ventriculares Ocasionales (+)
9	64	M	ICC Sec. a Miocarditis de et?	Extrasístoles Ventriculares - multifocales en ocasiones en salvos, Bigemismo	DFH	Fibrilación Auricular (+)
10	74	M	ICC Sec. a Cardio-angiosclerosis	Bigemismo - Trigemismo	DFH	Ninguna. (Ritmo Sinusal)
11	52	M	ICC Sec. a Miocarditis de et?	Fibrilación Auricular, Bigemismo, salvos de Extrasístoles Ventriculares Multifocales, - BRDHH *** de grado avanzado	DFH	Ninguna. (Ritmo Sinusal)

\* ICC = Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

\*\* DFH = Difenilhidantina.

\*\*\* BRDHH = Bloqueo de rama Der. del Haz de His.

(+) = Fallecidos.

Tabla No. 2.

Enfermedades Asociadas a Intox. Digitálica.

PADECIMIENTO	No. de Pacientes
Miocarditis	1
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	1
Síndrome de Nodo Enfermo + Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica + Anemia	1
Miocarditis + Arteriosclerosis + Anemia + Desnutrición Crónica del Adulto	1
Valvulopatía Mitrál	1
Miocarditis + Valvulopatía Mitrál	1
Anemia + Uncinariasis	1
Hipertensión Arterial + Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica + Desnutrición Crónica del Adulto	1
Síndrome de Nodo Enfermo	1
Insuficiencia Renal Crónica	1
Corpurmonale Crónico	1
TOTAL	11

Tabla No. 3.

Medicamentos asociados al Digital en el momento de Ingreso.

	Medicamento	No. de Pacientes
DIURETICOS	Furosemida	10
	Espironolactona (*)	1
OTROS	Antitrombótico (*)	1
	Metil Dopa (*)	1

(\*) = empleados por el mismo paciente.

Tabla No. 4. Método Diagnóstico.

	No. de Pacientes
Clínico	11
Electrocardiográfico	11
Laboratorio	0

Tabla No. 5. Tratamiento inicial.

		No. de Pacientes
Omitir Digital		11
Potasio	IV	11
	PO	-
DFH	IV	9
	PO	2
Omitir Diuréticos <sup>+</sup>		8

<sup>+</sup> = Ver más detalles en Análisis y Discusión.

Tabla No. 6. Pautas del Tratamiento con DFH.

Dosis de ataque		100 mg	250 mg	+ de 250 mg
Vía	PO	1 <sup>+</sup>	-	1
	IV <sup>"</sup>	2	6	1
No. de Pacientes		3	6	2

<sup>+</sup> = una sola dosis, luego 250 mg IV.

<sup>"</sup> = Diluida con solución D/A 5%, lenta.

Tabla No. 7. Causas de Defunción.

	No. de Pacientes
Insuficiencia Renal Aguda	1
Edema Agudo del Pulmón	2
Infarto Agudo del Miocardio	1
TOTAL	4

## ANALISIS Y DISCUSION

En este estudio se analizaron 11 casos de pacientes hospitalizados con diagnóstico (Dx) de Intoxicación Digitálica y tratados con Difenilhidantoina (DFH). Dicho Dx fue efectuado sobre bases clínicas y comprobado posteriormente por ECG y según puede observarse en la Tabla 4, a este respecto llama la atención el hecho de que en ningún momento y/o caso en particular, se utilizaron métodos de laboratorio para el Dx de Intox. Digitálica; específicamente el Método Dx denominado RADIOINMUNOENSAYO, el cual se viene utilizando desde hace más o menos 10 años para determinar los niveles séricos de glucósidos cardíacos con el fin de establecer cuáles son las dosis terapéuticas óptimas y para diagnosticar con exactitud la Intox. Digitálica, siendo sumamente valioso sobretodo cuando los valores o niveles séricos se correlacionan con el cuadro clínico y los hallazgos electrocardiográficos.

La edad de los pacientes estudiados osciló entre 38 y 80 años; predominando los mayores de 50 años, como se puede apreciar en el cuadro 1. Asimismo puede apreciarse que el sexo masculino es el grupo más afectado por esa complicación, siendo la relación Hombre : Mujer: 2:1.5.

En todos los casos los pacientes sufrían de Insuficiencia Cardíaca (IC) con tiempo de evolución variable, desde 8 días hasta 8 años, siendo su enfermedad causal, las siguientes (ver cuadro 1): Miocarditis de etiología no establecida (3 casos), Cardioangiosclerosis (2 casos), Arteriosclerosis (2 casos), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (1 caso), Hipertensión Arterial (1 caso), Tromboembolismo (1 caso), Anemia (1 caso).

Los signos y Síntomas más frecuentes, en la Intox. Digitálica, observados en este estudio se muestran en la Tabla 1. Merece hacer notar que el síntoma de Visión Amarillenta, según lo han manifestado varios autores, es una de las primeras manifestaciones clínicas (posterior a la Arritmia) que presentan los pacientes intoxicados con Digital, en este estudio se presentó en 1 caso. Por otra parte, el síntoma de dolor abdominal, si bien, es manifestación de Intox. Digitálica, su presentación es muy rara, observándose en este estudio 2 casos, en los cuales el dolor se localizó en el epigástrico; no obstante, la Anorexia y los Vómitos fueron las manifestaciones clínicas que más se observaron en estos pacientes.

Al momento de su ingreso, la mayoría de pacientes presentaban asociadas a la Intox. Digitálica una o más enfermedades que afectaban a diversos sistemas de la economía, contribuyendo a causar Insuficiencia Cardíaca; siendo estas las mencionadas en la Tabla 2. Como podemos apreciar, los padecimientos tales como: Miocarditis, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Desnutrición Crónica del Adulto y Anemia son los que con más frecuencia se observaron; mereciendo especial atención los casos 7 y 8 mencionados en el Cuadro 1, ya que corresponden y/o se tratan de pacientes intoxicados en servicio interno, quienes ingresaron por IC secundaria a anemia severa el uno, y a hipertensión arterial el otro; Padeciendo también de Desnutrición Crónica y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica + Desnutrición Crónica del Adulto respectivamente. Ambos fueron tratados con Lanicor a dosis habituales de 0.25 mg/día, pero presentaron manifestaciones de Intox. Digitálica al cabo de 7 y 14 días (respectivamente), razón por la que fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos en donde ambos desarrollaron Edema Agudo del Pulmón y fallecieron. En realidad (y aunque sólo fueron dos casos) podemos inferir de ello que los pacientes de edad avanzada y con procesos pulmonares obstructivos crónicos,

tienen un estrecho margen "Tóxico-Terapéutico" de digitalización.

Con excepción de un caso todos los demás pacientes, recibían tratamiento con el diurético Furosemida conjuntamente con Digital, habiendo un paciente que recibía además Metil Dopa - por hipertensión, Espironolactona y un antitrombótico al momento del ingreso (ver tabla 3). En este sentido es importante mencionar: que tan solo en 4 casos dicho diurético (Furosemida) fue suspendido en el transcurso del tratamiento de la Intox. Digitálica; que en cuatro casos el diurético se suspendió al inicio, pero a las pocas horas (1 a 4) se iniciaba de nuevo su administración; que incluso en 2 casos ni se omitió y en el caso del paciente que recibía Metil Dopa se inició la administración de Furosemida inmediatamente después de instaurar el tratamiento para la intoxicación. Y debemos recordar que se ha recomendado que para el tratamiento de Intox. Digitálica se suspenda tanto la administración de digital como la de diuréticos, pues estos causan hipopotasemia y predisponen a Intoxicación Digitálica.

En cuanto a las Arritmias Cardíacas, es necesario aclarar que c/u de los pacientes estudiados presentaban 2 ó más, pero en términos generales las más frecuentes fueron (revisar cuadro 1): Bigeminismo 6 casos, 54%; Extrasístoles Ventriculares 5 casos, - 45%; Fibrilación Auricular 5 casos, 45%; Extrasístoles Auriculares 2 casos, 18%; Trigeminismo 1 caso, 9%; Fibriloflutter 1 caso, 9%; Bradicardia 1 caso, 9%; Extrasístoles Supraventriculares 1 caso, 9%; distintos grados de bloqueo del Haz de His 5 casos, 45%; Bloqueo A-V 3 casos, 27%; Hemibloqueo del fascículo anterior de la rama Izq. del Haz de His 1 caso, 9%; y Bloqueo bifascicular 1 caso, 9%.

Todos los casos fueron tratados según el protocolo que se muestra en las tablas 5 y 6.

En lo que respecta al plan terapéutico utilizado queremos dejar claro que aunque la mayoría de pacientes fueron tratados con 250 mg IV de DFH, esta dosis fue empleada indiscriminadamente y según "criterio personal"; pues en ocasiones se ordenaba su administración cada 15 o cada 20 min e incluso cada 6-8 hrs. Además en algunas oportunidades se usaron dosis de 100 mg IV. Asimismo es de importancia resaltar el hecho de que se usó DFH en el caso de un paciente que presentaba bigeminismo y trigeminismo, y a quien (por no haber DFH para uso IV) se le administró una dosis de 1 g P.O., siendo la respuesta satisfactoria, pues 11 hrs después el control de ECG revelaba ritmo sinusal de base con desaparición de las anomalías mencionadas. De igual importancia nos parece el hecho de que se haya usado la DFH a dosis de 400 mg IV en un paciente que presentaba Fibrilación Auricular, Bigeminismo y bloqueo avanzado del Haz de His, con resultados favorables, pues el ECG de control reveló Ritmo Sinusal con persistencia únicamente del bloqueo del Haz de His.

Hechas las observaciones anteriores, podemos concluir que las arritmias que respondieron favorablemente en el transcurso de 3 dosis de DFH fueron: Bigeminismo - Trigeminismo: todos los casos, 100%.

- Extrasístoles Ventriculares: 4 casos, 80%; y en un caso persistían ocasionalmente.
- Fibrilación Auricular: 3 casos, 60%.
- Extrasístoles Auriculares: todos los casos, 100%.
- Fibriloflutter: respondió, pasando luego a una arritmia sinusal mantenida con quinidina.
- Bloqueo del Haz de His: 2 casos, 40%.

- Bloqueo A-V: 1 caso, 33%.
- Bloqueo bifascicular: único caso respondió favorablemente.

Hecho sobresaliente lo constituye el caso de Bigeminismo y Bradicardia asociados en un paciente que respondió con una sola dosis de 250 mg IV, siendo también este paciente el único que presentó un "rash" eritematoso, no pruriginoso en región anterior del tronco atribuible a la DFH; pudiéndose concluir que el efecto secundario indeseable de la DFH en este estudio fue una erupción eritematosa en piel.

En lo relacionado a la dosis de mantenimiento, una vez pasado el período crítico de la arritmia, podríamos concluir diciendo que en este estudio no se observó el empleo de una dosis "media" o "standard", pues aunque en la mayoría de pacientes se utilizó una dosis de 100 mg (7 casos), esta se daba indiscriminadamente tanto por vía oral como endovenosamente y a intervalos irregulares, variando desde c/15 min, c/4 hrs. hasta c/8 hrs, e incluso en un caso se utilizó a razón de 200 mg por vía oral, 3 veces al día. En otros casos no se observó dosis de mantenimiento.

Ocurrieron 4 defunciones, cuyas causas se muestran en la Tabla 7.

Podemos agregar que a pesar de que la DFH suprimió los tipos de arritmia ya mencionados, individualizándola, ésta resultó beneficiosa en 4 casos, en el sentido que suprimió todo tipo de arritmia que presentaba cada paciente (Ver cuadro 1, casos 1, 5, 10 y 11).

Si observamos y analizamos el Cuadro 1, nos damos cuenta que la DFH, en los casos en que actuó parcialmente, es decir,

aquellos casos en que solo suprimió determinados tipos de arritmia, en ocasiones dio lugar a que se presentará otro tipo de arritmia diferente de la que se tenía inicialmente (vease casos 6, 7 y 9). Y es de suma importancia observar que estos mismos casos corresponden a los que fallecieron; lo que demuestra que si luego de 3 dosis IV de DFH la arritmia no responde, se debiera considerar el uso de otro antiarrítmico según sea la clase de arritmia que persista, no obstante, la ineffectividad de la droga pudo deberse a una dosis menor que la establecida; consideramos que para una mejor evaluación de la efectividad de la DFH deberían hacerse, ya estudios prospectivos, o ya, que el hospital donde son manejados este tipo de pacientes elabore un "protocolo común" o pautas del tratamiento a emplearse en los casos de arritmias provocadas por la Intox. Digitálica.

## CONCLUSIONES

- 1.- Las Arritmias Ventriculares inducidas por Digital son los trastornos que mejor respondieron al tratamiento con Difenilhidantoina.
- 2.- El Bigeminismo, Extrasístoles Ventriculares y Auriculares y la Fibrilación Auricular, fueron las arritmias más frecuentemente encontradas.
- 3.- Los trastornos de Conducción por Intox. Digitálica que más se presentaron fueron Bloqueos del Haz de His.
- 4.- Los tipos de arritmia que más favorablemente respondieron a la DFH fueron: Bigeminismo-Trigeminismo, Extrasístoles Ventriculares y Auriculares.
- 5.- La Insuficiencia Cardíaca secundaria a Miocarditis de origen no establecido, es la enfermedad cardíaca de base que más acompañó a la Intox. Digitálica.
- 6.- Los pacientes cardíacos crónicos (de mayor edad y con procesos pulmonares obstructivos crónicos) poseen un estrecho margen "Tóxico-Terapéutico" de digitalización que los hace más susceptibles de intoxicarse con digital.
- 7.- El uso de Diuréticos puede inducir Intox. Digitálica.

8.- El Método Diagnóstico más utilizado lo constituyen la Historia Clínica y el Electrocardiograma.

- 9.- Las dosis terapéuticas de DFH se emplean según "Criterio Personal" y varían de 100 a 250 mg.
- 10.- La dosis de ataque de DFH más empleada es de 250 mg administrada endovenosamente.
- 11.- No se estableció, regularmente, una dosis de mantenimiento, vía ni horario de administración de DFH, empleándose desde 100 mg hasta 200 mg, tanto IV como oralmente y a intervalos irregulares.

## RECOMENDACIONES

- 1.- Determinar los niveles séricos de digital por RADIO INMUNOENSAYO para el diagnóstico de Intox. Digitalica.
- 2.- Que todo paciente intoxicado por digital y con trastornos del ritmo cardíaco sea monitorizado constantemente y manejado en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos.
- 3.- Establecer normas de tratamiento en base a peso, o conforme al siguiente esquema:
  - 250 mg IV diluidos en D/A al 5%, lento (15 a 20 min) cada 10-15 min, hasta lograr respuesta favorable sin exceder de 1 g, o hasta completar una dosis equivalente a 15 mg/kg de peso.
  - Si la evolución es satisfactoria: 100 mg IV c/6 hrs en las 24 hrs siguientes.
- 4.- Una vez controlada la arritmia dar como dosis de mantenimiento, 100 mg por vía oral 3 ó 4 veces al día según el caso, durante 3 a 5 días; luego, iniciar digital.

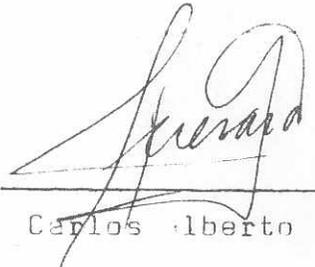
## BIBLIOGRAFIA

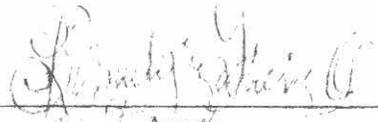
- 1.- Aida Baltazar, M.D. y Daisy Nicanor, M. D. The Effects of Oral Sodium D.P.H. in Arrhythmias Among Filipinos. Philippine Journal of Cardiology. Volume VI, No. 3, Julio-Septiembre, 1978.
- 2.- Bernard S. Lipman y Edward Massie. Electrocardiografía - Clínica. Editorial Interamericana, S.A. México, 5ta. - Edición. pags. 236-239. 1967.
- 3.- C. Senthil Natlaan, M.D. y B. Komilini, Mary, M.D. - Use of DPH Sodium in the Prophylaxis of Arrhythmias Following Acute Myocardial Infarction. The Antiseptic, Vol. 74, No. 10, pags. 630-632, Octubre 1977.
- 4.- Cecil-Loeb. Enfermedades Cardiovasculares. Editorial Interamericana, S.A. De C.V. México. Tomo II, 14ta. - Edición. pags. 1058-1064. 1975.
- 5.- Eduard N. Mercer, B.A. Sc., M.D., F.R.C.P. (c), and Jhon A. Osborne, B.S.C., M.D., The Current- Status, of Diphenylhydantoin in Heart Disease. Vancouver, Canada. 1967.
- 6.- Elior Corday, Et Al. Recent Advances in the Treatment of Arrhythmias and Conduction Defects. Fundamentals of Clinical Cardiology, Los Angeles Calif. 1962.
- 7.- Edward K. Chung, M.D. Tratamiento de las Urgencias Cardíacas. Salvat Editores, S.A. Mallorca, 41. Barcelona (España). pags 114-123; 128-129 y 281-303. 1978.

- 8.- Francis E. Mc Gee, Jr., M.D. and Rishpal Singh., M.D. Diphenylhydantoin (Dilantin) Hypersensitivity. Richmond, Va. August, 1970.
- 9.- Goodman Luis S. y Alfred Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica (Medicamentos Cardiovasculares. Digital y Glucósidos Afines cardíacos). Editorial Interamericana S.A. de C.V. México, V Edición. pags. 551-575. - 1978.
- 10.- \_\_\_\_\_ Bases Farmacológicas de la Terapéutica (Fármacos Eficaces para tratar las Epilepsias [Hidantoinas]). pags. 172-175. 1978.
- 11.- \_\_\_\_\_ Bases Farmacológicas de la Terapéutica (Medicamentos Antiarrítmicos). pags. 576-591. 1978.
- 12.- Guyton. Tratado de Fisiología Médica (Insuficiencia Cardíaca). Editorial Interamericana S.A. de C.V. México. 4ta. Edición. pags. 202-209 y pags. 362-367. 1971.
- 13.- Harrison. Medicina Interna (Fármacos Antiarrítmicos). La Prensa Médica Mexicana. 4ta. Edición, Tomo II, cap. - 266. pags. 1304-1309. 1973.
- 14.- Hugo Alfredo Ordóñez Sarg, Dr. Intoxicación Digitalica.- Tesis de Graduación. USAC, Fac. C.C.M.M. pags. 1-44. Mayo, 1980.
- 15.- J. Yasky, Dr. y O. Moretti. Tratamiento con DFH de las Arritmias Cardíacas Inducidas por la Digital. Pto. C. Carosella (6o. Año). Pte. A. Delgado (6o. Año). Revista Argentina de Cardiología. 41, 1:53/61, 1973.

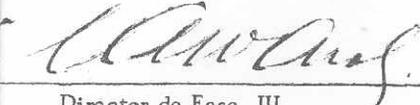
- 16.- M. Acosta Varo, C. Pérez de Ayala, et. al. Difenilhidantoina: Su uso En Cardiología. Revista Clínica Española. Tomo 120, No. 5. 15-Junio, 1973.
- 17.- M.G. Moshal B. Cs., M.B. Ch. B., F.C.P.- (S.A.). M. Neller, M.D., F.R.C.P. (Lond), F.R.C.P. (Edin), - F.A.C.E. and P. folb, M.B., Ch. B. "Diphenylhydantoin Sodium In Cardiac Arrhythmia". From the Cardiac Clinics Department of Medicine Groote Schuur Hospital, and the CSIR, Department of Medicine, University of Cape Town.
- 18.- Marcus A. Krupp y Milton J. Chatton. Current Medical - Diagnosis Treatment (Cardiovascular Drugs. Digitalis and Digitalislike Preparations). Longe Medical Publications. - Los Altos California 94022. Pags. 253-258. 1, 979.
- 19.- Nicholas Gerber, M.D., Robert Lynn, B.S. and John Oates, M.D. Acute Intoxication With 5,5-Diphenylhidantoin (Dilatin). Associated with Impairment of Biotransformation. Plasma Levels and Urinary Metabolites, and - Studies in Health and Volunteers. Houston, Texas, and - Nashville, Tennessee. 1, 972.
- 20.- Olivero Raúl y Aristobulo Enrique Balestrini. Valoración de la DFH Sódica en Arritmias Asociadas a la Intoxicación Digitalica. Prensa Médica Argentina. Vol. 58, No. 32. 1, 971.
- 21.- Robert D. Conn, M.D. Seattle. Diphenylhydantoin Sodium In Cardiac Arrhythmias. Washington, From the Department of Medicine, King Country Hospital.

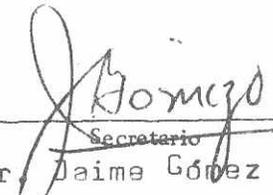
- 22.- T.A. Bashour, M.D., F.C.C.P., et. al. Treatment of Digitalis Toxicity by DPH (Dilatin). Dallas Texas.
- 23.- Tribuna Médica. Selección del Antiarritmico Ideal. 2do. No. Sept. No. 241. Tomo XXII, No. 6. Pags. 2-3. 1,977.
- 24.- W. Delius. Diphenylhydantoin In Cardiac Arrhythmias. - Med. Klin, 61:1836-38, Scientific Translation Service.- 1,966.

Br.   
 Carlos Alberto Guevara García.

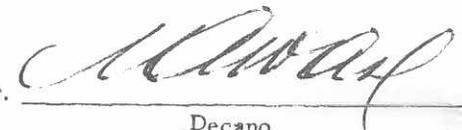
  
 Asesor.  
 Dr. José/Rómulo López.

Dr.   
 Revisor.  
 Dr. Jorge Iturbe E.

  
 Director de Fase III  
 Dr. Carlos A. Waldheim C.

Dr.   
 Secretario  
 Dr. Jaime Gómez O.

Bo.

Dr.   
 Decano.  
 Dr. Carlos Waldheim C.