

Tratamiento con difenilhidantoína de las arritmias cardíacas inducidas por la digital

Dr. J. YASKY, Dr. O. MORETTI, Pte. C. CAROSELLA (6º año), Pte. A. DELGADO (6º año)

RESUMEN

Se han tratado con difenilhidantoína endovenosa 16 trastornos diversos del ritmo cardíaco, inducidos por digital.

Se pudo observar una importante desaparición de la arritmia en los primeros minutos luego de la administración del fármaco: 87 % de efectividad para las arritmias supraventriculares y 80 % de efectividad para las arritmias ventriculares.

No se registraron manifestaciones colaterales de importancia.

Es nuestra impresión que la difenilhidantoína parece dissociar el efecto inotrópico y arritmogénico de la digital, aboliendo el 2º y sin que disminuyan los efectos benéficos del 1º, es por ello que en vista de la relativa seguridad que la droga presenta, el empleo de la misma garantiza su uso en situaciones clínicas en las cuales otras drogas no han dado el resultado esperado.

La presente comunicación tiene como objeto presentar nuestra experiencia con la difenilhidantoína en el tratamiento de las arritmias cardíacas inducidas por la digital. Creemos que es uno de los medicamentos más eficaces en uso actualmente para su eficaz tratamiento.

La difenilhidantoína fue introducida hace ya 25 años y ha constituido hasta ahora una piedra fundamental en el tratamiento de los episodios convulsivos dada su efectividad y la infrecuencia de efectos secundarios. En 1950 aparecen los primeros trabajos en la literatura (1), con estudios concernientes a la eficacia de la administración de la difenilhidantoína endovenosa en el tratamiento de las arritmias cardíacas agudas y el uso de preparaciones orales para el tratamiento de arritmias crónicas (2).

Experimentalmente esta sustancia ha sido sometida a repetidos ensayos (3, 4). Un estudio hecho en 1954 (5) comprobó el valor de la difenilhidantoína en el tratamiento de las arritmias inducidas por digital, demostrando una reducción de las mismas en un 60 % en animales tratados con la droga. En 1960 Sherf y colaboradores (6) estudiaron la efectividad de la difenilhidantoína en arritmias auriculares y ventriculares inducidas por aplicación tópica de la delfina y aconitina.

A pesar de la abundante experiencia clínica acumulada en el empleo de la digital en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y de las arritmias cardíacas, el uso de esta droga se ve todavía frecuentemente acompañado de complicaciones serias, e incluso fatales, debido a los cuadros de intoxicación por el manejo indiscriminado de la digital. Un adelanto importante en el tratamiento de la toxicidad digital es la observación de que la difenilhidantoína suprime las extrasístoles ventriculares inducidas por glucósido, en tanto que aumenta la conducción aurículo-ventricular con escasa o nula depresión de la conducción intra-ventricular o la frecuencia sinusal.

La difenilhidantoína es un polvo soluble en agua, análogo en su estructura química a los barbitúricos. Se puede administrar por vía bucal o endovenosa. Cuando se administra oralmente es absorbida prácticamente en su totalidad por el tracto gastro-intestinal. Es metabolizada por el hígado por un mecanismo de hidroxidación y subsecuentemente se conjuga con el ácido glucurónico y es excretada por las heces, siendo la mayor parte reabsorbida y luego excretada por la orina como compuesto hidrosoluble. La velocidad de su metabolización es tal

Trabajo realizado en la Unidad Coronaria del Policlínico de Cuyo, Mendoza.

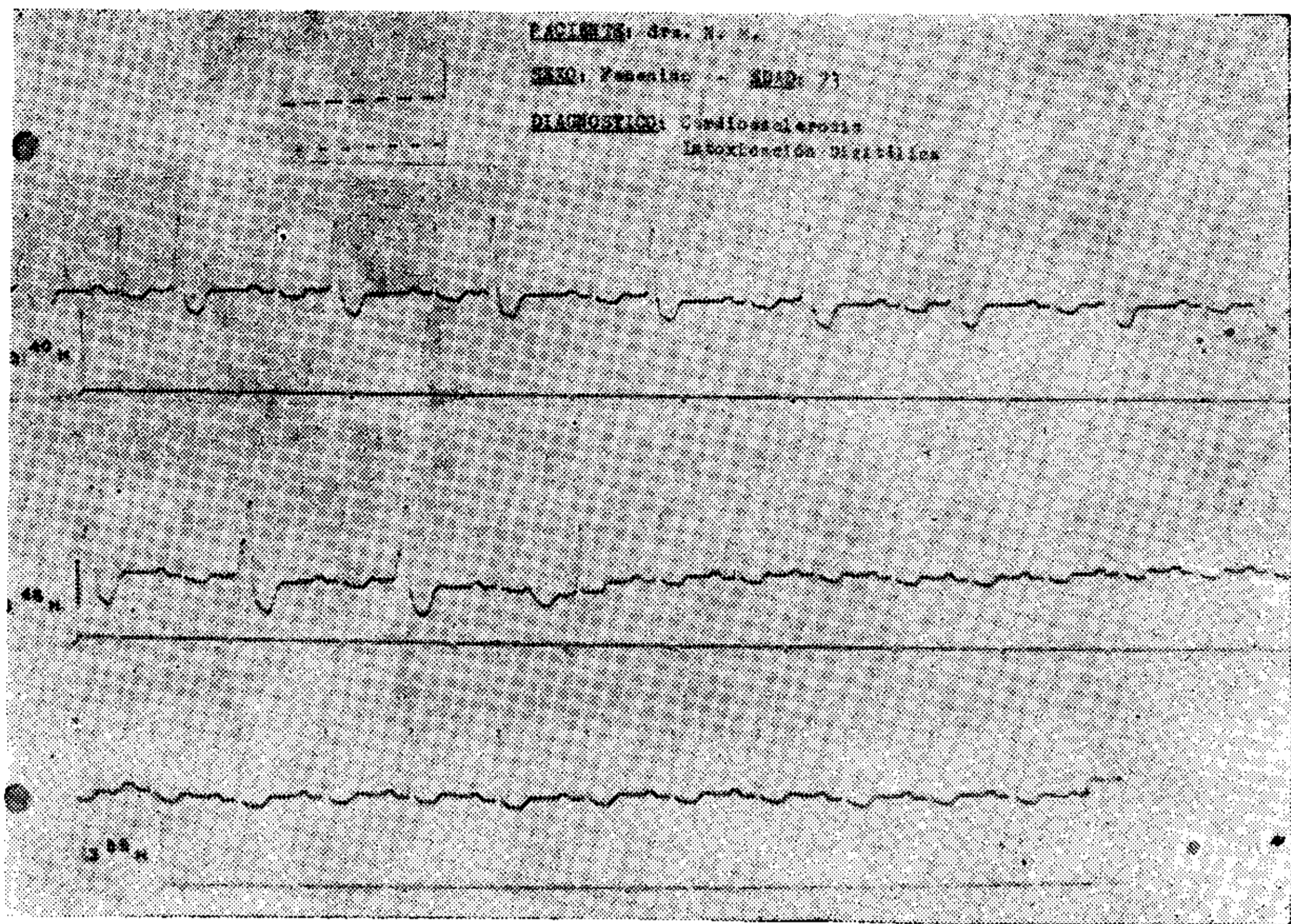


Fig. 1. — Bigeminia por contracciones ventriculares prematuras que a los 6 minutos de comenzada la infusión de 250 mgrs. de D.F.H. desaparece.

que después de una única dosis endovenosa existe un decaimiento de aproximadamente un 10 % en el nivel plasmático por hora. La acción farmacológica de la difenilhidantoína es la de disminuir la concentración del sodio intracelular, asimismo acelera la velocidad de transporte del sodio intracelular, que resulta de un incremento del sodio extracelular con respecto a la concentración del sodio intracelular (8). Existen evidencias electrofisiológicas de que la D.F.H. produce una estabilización de la membrana celular (7). Estas acciones electrofisiológicas de la difenilhidantoína suprimen el automatismo, aumentado por el glucócido digi-

tálico, sin promover mecanismos de reentrada, que a menudo constituyen la causa de las arritmias ventriculares; al propio tiempo el fármaco reduce, al parecer, el bloqueo aurículo-ventricular inducido por la digital. Asimismo la difenilhidantoína es útil para convertir al ritmo sinusal normal ciertas arritmias supraventriculares y ventriculares, causadas por la digital.

METODOLOGIA

Se estudió un grupo de 12 pacientes que por los datos clínicos y estudio de

CUADRO Nº 1

Nº	Paciente	Arritmia
1	M.H.	Taquicardia supra-ventricular
2	S.M.	Trigeminia - Extrasistolia Ventricular frecuente
3	F.G.	Extrasistolia Ventricular Polifocal
4	M.P.	Taquicardia supra-ventricular con Bloqueo A.V. 2:1
5	C.C.	Aleteo Auricular
6	O.M.	Extrasistolia polifocal Ventricular
7	A.D.	Aleteo Auricular - Extrasístoles ventriculares en Colgajo - Taquicardia ventricular
8	H.G.	Ritmo Nodal - Extrasístole ventricular
9	M.Z.	Taquicardia supra-ventricular con Bloqueo A.V. 2:1
10	N.M.	Bigeminia
11	I.S.	Extrasistolia ventricular frecuente y multifocal
12	J.L.	Disociación Aurículo-ventricular

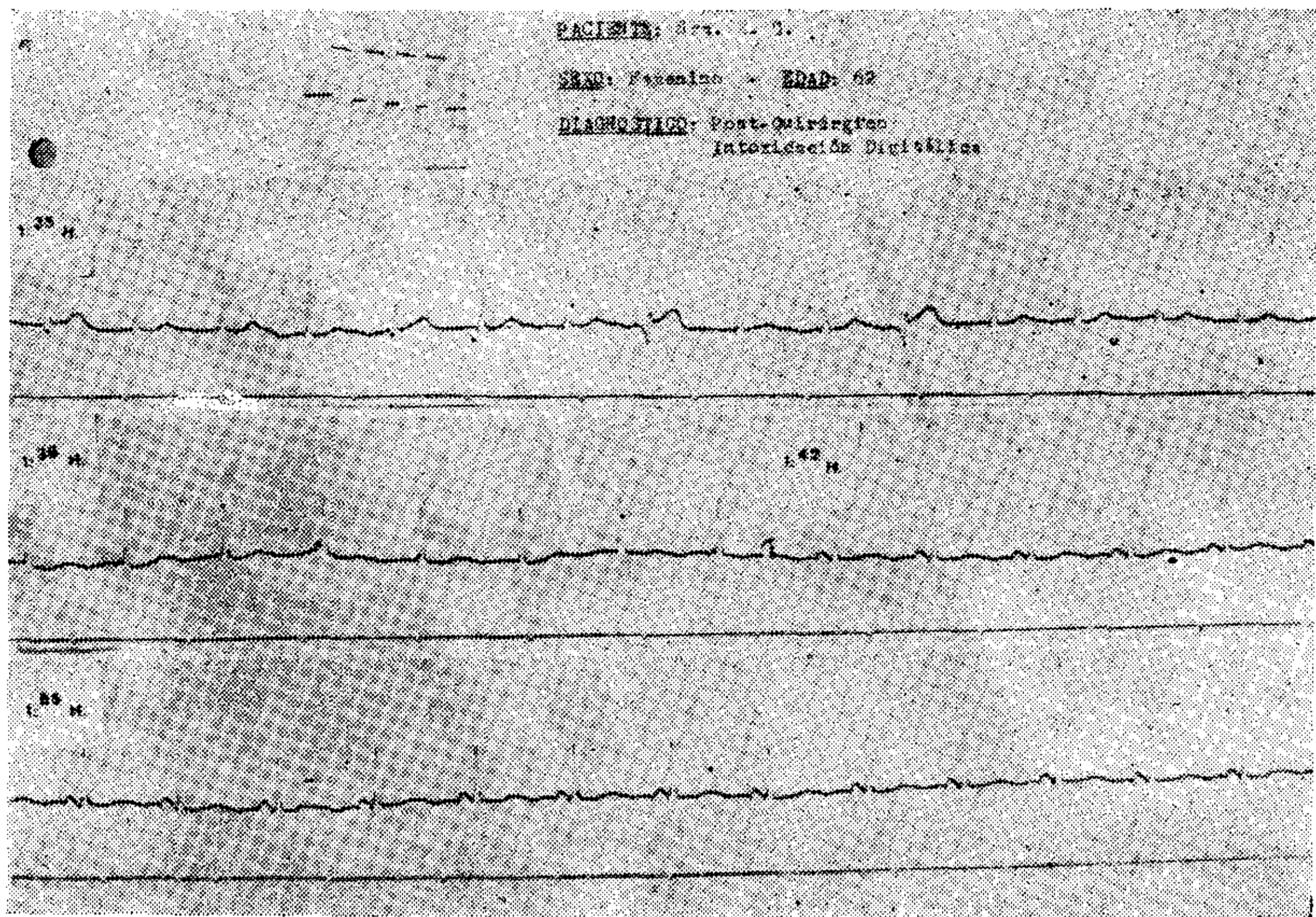


Fig. 2. — Ritmo de la Unión con contracciones ventriculares las cuales desaparecen a los 4 minutos de la administración de D.F.H. y a los 7 minutos retoma el ritmo sinusal.

sus historias clínicas presentaran signos y síntomas de sobredosificación digitalica. Debido a que un paciente presentó más de una arritmia el número de arritmias estudiadas fueron 6 supraventriculares y 10 ventriculares (Cuadro N° 1).

Diagnósticos etiológicos de los 12 pacientes: cardioesclerosis 5, post-quirúrgicos en pacientes con cardiopatías isquémicas 2, infarto agudo de miocardio 2,

miocarditis 2, corazón pulmonar crónico 1. En nuestra experiencia hemos usado la droga por vía endovenosa. La dosis inicial es de 250 mg (en el comercio exterior existe un preparado endovenoso de D.F.H. que se obtiene disolviendo 250 mg del fármaco en 5 cc de un solvente que contiene un 40 % de propilenglicol, 10 % de alcohol etílico y agua con pH ajustado a 11. Esta dosis se

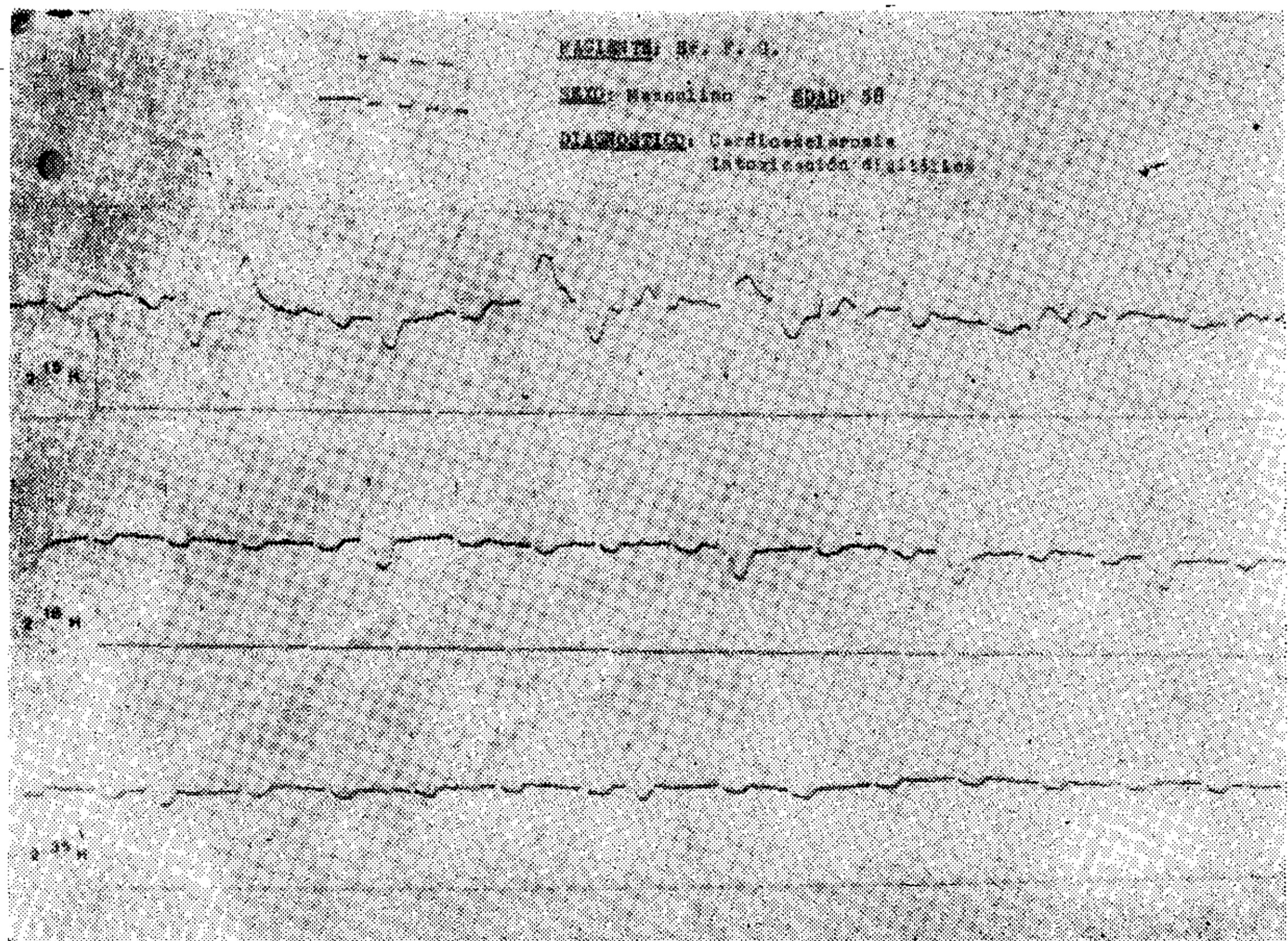


Fig. 3. — Contracciones ventriculares polifocales, 3 minutos de la administración de D.F.H. y 17 minutos después.

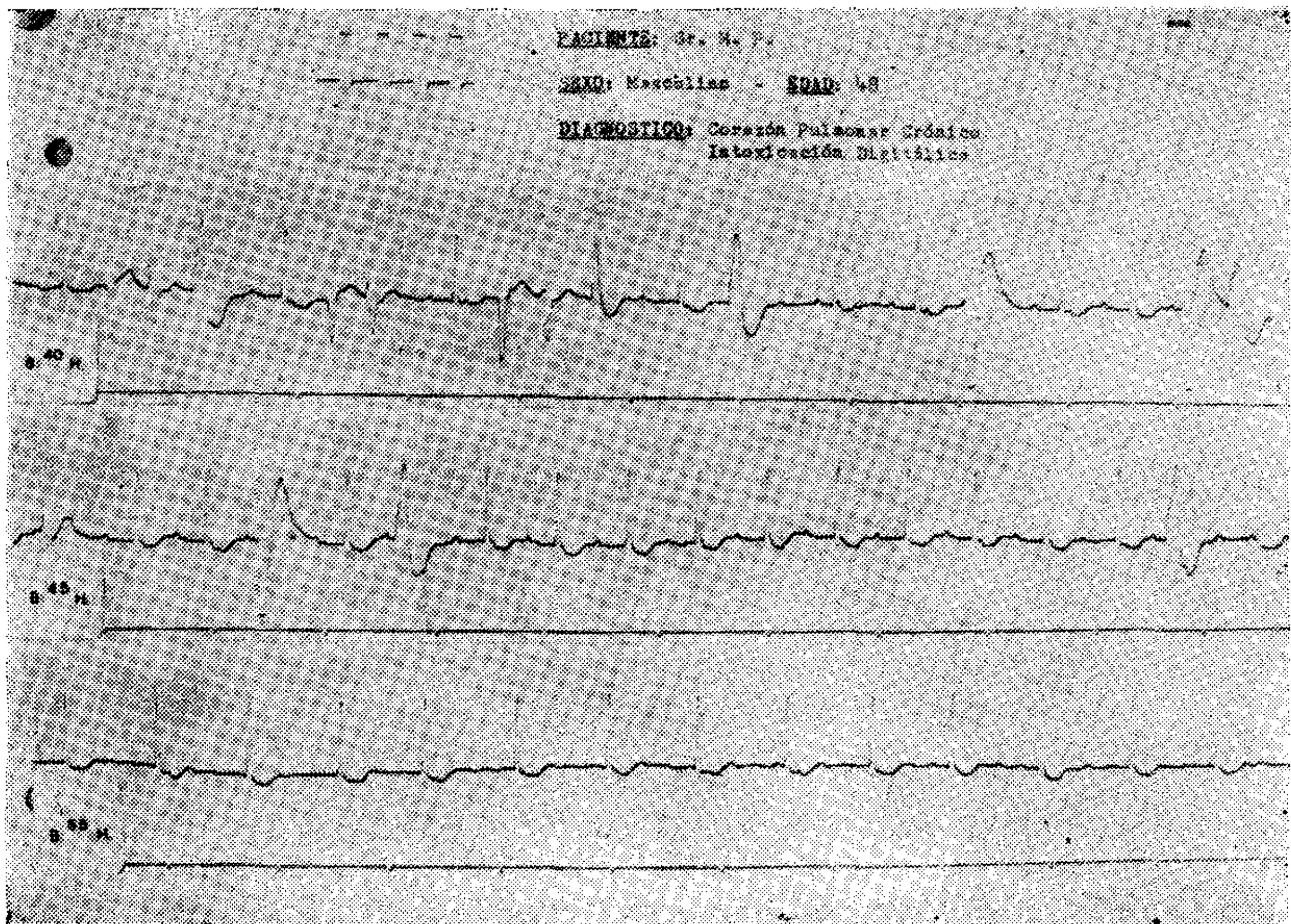


Fig. 4. — Paciente con extrasistolia ventricular polifocal. taquicardia supra-ventricular con Bloqueo, 5 minutos de administración de D.F.H. mejoría de la extrasistolia, 15 minutos después de la infusión.

administra a razón de 50 mg (1 cm) por minuto. Metaraminol (100 mg) en 500 centímetros cúbicos de dextrosa al 5 % en agua y atropina 0,4 mg, son tenidos siempre a mano, para el caso de ser necesario el tratamiento de una hipotensión o bradicardia, respectivamente.

De existir respuesta favorable, ésta se manifiesta dentro de los 5 a 6 minutos

de finalizada la administración del medicamento (consideramos respuesta favorable cuando hay disminución del número de latidos ectópicos o desaparición de la arritmia existente, conversión a ritmo sinusal o una disminución bastante significativa de la frecuencia ventricular). En caso de existir esa evolución favorable, se administra 100 mg, en dosis frac-

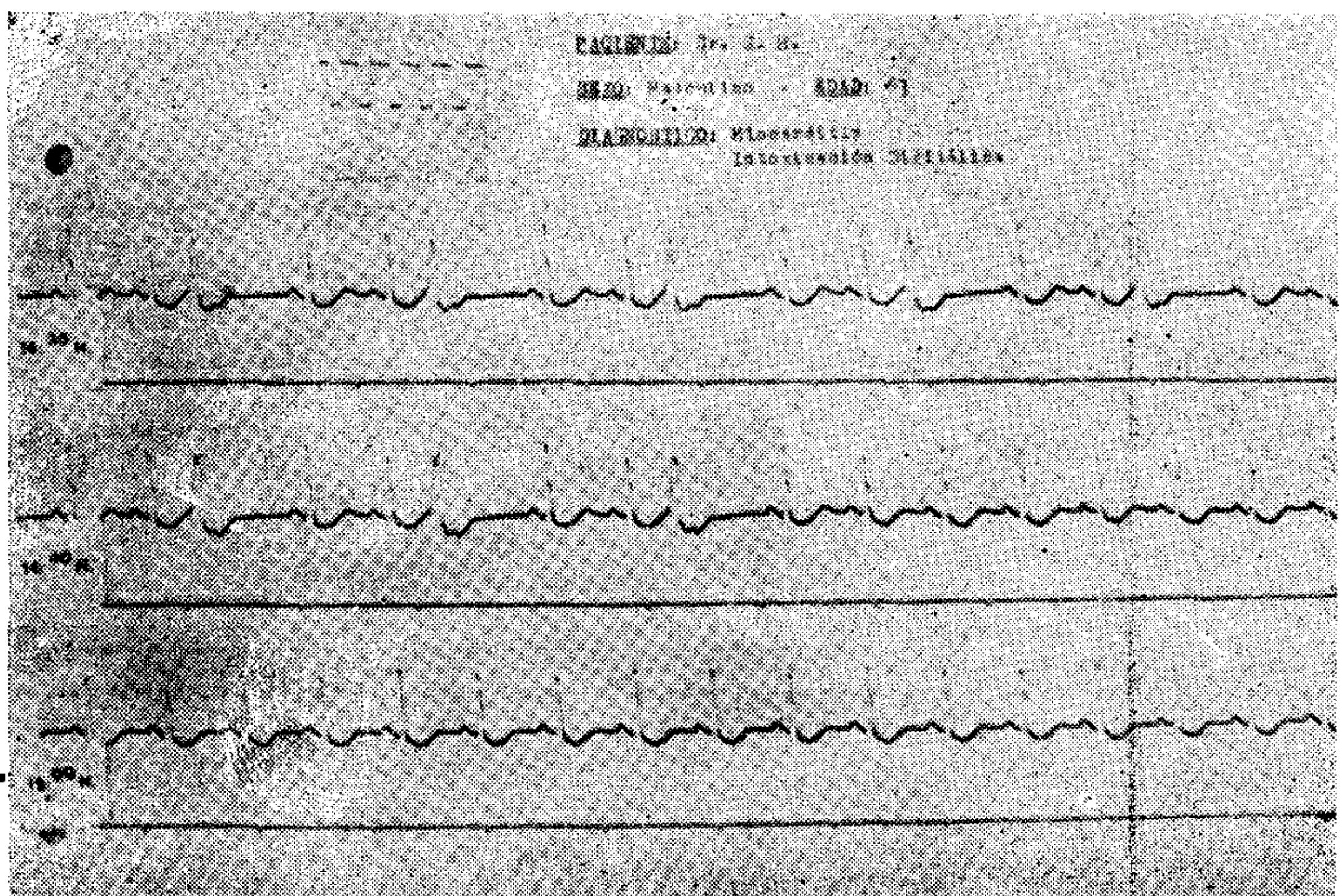


Fig. 5. — Trigemina por contracciones ventriculares prematuras, a los 5 minutos de la infusión de D.F.H. la arritmia cesa bruscamente y a los 25 minutos el paciente mantiene un ritmo sinusal.

cionadas por vía endovenosa o intramuscular, durante las 24 horas siguientes, según la evolución de la arritmia.

La terapéutica es continuada por término de 3 a 5 días, luego de lo cual el paciente es retirado lentamente de esta terapéutica reiniciándose la terapéutica digitálica, cuando está indicada. Si la dosis endovenosa inicial de difenilhidantoína no es efectiva dentro de los 15 minutos posteriores a su administración, se suspende la terapéutica antes indicada y se trata al paciente por otros métodos.

RESULTADOS

El índice de desaparición de las arritmias mediante el uso de la difenilhidantoína endovenosa es altamente favorable: sobre 6 arritmias supraventriculares

dolor más o menos importante en el lugar de la infusión en la vena. Se registró una marcada hipotensión en dos casos de los doce tratados; en tres casos el metaraminol se administró durante menos de quince minutos, hasta restablecer la presión arterial, en todos los casos la presión cayó dentro de los dos minutos luego de iniciada la perfusión de difenilhidantoína.

Nuestra experiencia registra efectos indeseables en el 15 % de los pacientes, los que incluyen: nerviosidad, ataxia, tremos, nistagmus, disturbio visual, confusión, mareo, problemas gastro-intestinales, lesiones eritematosas o erupciones morbiliformes cutáneas e hiperplasia de las encías (en uso crónico).

Es aconsejable suspender este agente cuando aparecen las manifestaciones o reacciones tóxicas anteriormente citadas.

CUADRO Nº 2

TIPO DE ARRITMIA Y RESPUESTA A LA D.F.H.

Arritmia Supra-ventricular	Nº de casos	Respuesta favorab.	No res.
Taquicardia Supra-ventricular con Bloqueo A.V.	2	2	0
Ritmo nodal	1	1	0
Aleteo Auricular	2	1	1
Taquicardia Supra-ventricular	1	1	0

Arritmia Supra-ventricular	Nº de casos	Respuesta favorab.	No res.
Bigeminia	1	1	0
Disociación A.V.	1	0	1
Extrasistolia	6	5	1
Taquicardia Ventricular	1	1	0
Trigeminia	1	1	0

respondieron 2 casos de taquicardia supraventricular con bloqueo A-V - 2:1, 1 caso de T.S.V. y 1 caso aleteo auricular no respondiendo 1 caso de aleteo auricular.

Sobre 10 arritmias ventriculares respondieron: 1 caso de bigeminia, 5 casos de extrasistolia ventricular, 1 caso de taquicardia ventricular, 1 caso de trigeminia, no respondieron: 1 caso de disociación aurículo-ventricular y 1 caso de extrasístoles ventricular (Cuadro Nº 2).

Los efectos secundarios incluyen: cefaleas poco importantes y transitorias, un

Su efecto transitorio y la reversibilidad de sus efectos tóxicos le dan una gran ventaja sobre otros agentes antiarrítmicos, que son además agentes depresores.

Dadas las presentes características anteriormente citadas se presenta como un agente antiarrítmico ideal.

DISCUSION

Nuestra experiencia sugiere que la difenilhidantoína es de un valor signifi-

cativo en el tratamiento de las arritmias ventriculares y supraventriculares inducidas por la digital. Se notaron dos pacientes de desaparición de la arritmia: 1) un cambio de ritmo y frecuencia brusco, de la taquicardia a una frecuencia menor a ritmo sinusal; 2) un período variable de disminución de la frecuencia ventricular (nunca más de 3 minutos de duración) que se presenta previo al restablecimiento del ritmo sinusal, o sea a la conversión.

Si bien los efectos secundarios tóxicos de la infusión de la difenilhidantoína son en su mayor parte de menor importancia, una hipotensión significativa ocurrió en tres de nuestros pacientes.

No hay que olvidar el trabajo de Helfant (9), que comparó el efecto depresor sobre el miocardio producido por la difenilhidantoína, la quinidina y la procainamida, estableciendo que las tres son igualmente eficaces para abolir las taquicardias ventriculares, inducidas por la ouabaína, siendo la difenilhidantoína la menos tóxica.

Es necesario destacar que es nuestra impresión que la D.F.H. parece disociar las acciones inotrópicas y arrítmicas de la digital: ello sugiere un uso adicional muy importante de este fármaco, sobre todo en aquellos pacientes que presentan una relación tóxica y terapéutica muy estrecha para los glucósidos cardiotónicos, o sea en aquellos que son muy sensibles a la acción arrítmica de la digital, los que pueden ser protegidos de esos efectos tóxicos por esta droga sin que disminuyan los beneficios inotrópicos.

SUMMARY

A group of 12 patients suffering from 16 attacks of cardiac arrhythmias induced by digitales been treated with Intra Venous D.F.H.

In the cases that the treatment was effective, it was possible to determinate that the arrhyth-

mias disappeared after a few minutes following the administration of the drug. Its rate of effectiveness was 87 % in cases of supraventricular arrhythmias and 80 % for ventricular arrhythmias. We did not encountered any important secondary effects.

After a close examination of this group of patients, we are under the impression that the D.F.H. dissociates the inotropic and arrhythmogenic effects of digitalis, suppressing the arrhythmogenic effects without disturbing the inotropic effects.

Due to its safenes its use is guarantee in cases when others drugs did not work.

BIBLIOGRAFIA

1. Harris, A. S. y Kokernot, R. H.: Effects of diphenylhydantoin Sodium (Dilantin Sodium) and phenobarbital sodium upon ectopic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction, *Am. J. Physiol.*, 163: 505, 1950.
2. Hagen, H.: Terapia de los trastornos del ritmo cardíaco con difenilhidantoína. *Dtsch. Med. Wschr.*, 9, 380, 1971.
3. Bose, B. C.; Scufi, A. Q. y Shama, S. K.: Studies on anticonulsant and antifibrillatory drugs. *Arch. Int. Pharmacodyn*, 196, 106, 1963.
4. Rosen, M. R.; R. Lisak, I. L.: Diphenyl hydantoin in cardiac arrhythmias. *Circulation*, 34: 201, 1966.
5. Mosey, L. D. y Tiser, M. D.: The effect of diphenylhydantoin sodiun (Dilantin), procaine hydrochloride, precaine amide hydrochloride, and quinidine hydrochloride upoh ouabain inuced ventricular tachycardia in unanesthetised dogs. *Circulation*, 10: 65, 1964.
6. Sherf, D. - S.; Blumenfeld, D. y Tanet, M.: The effect of Diphenylhydantoin (Dilatin) sodium on Atrial flutter and fibrillation provoked by focal application of aconitine or delphimine. *Amer. Heart J.*, 60, 936, 1960.
7. Pamintnan, J. C.; Dreifus, L. S.; Watanabe, Y.: Comparative Mechanisms of antiarrhythmic agents. *Am. J. of Cardiol.*, 26: 512, 1970.
8. Ruthen, G. C.: Antrarrhythmic drugs, Part IV, Diphenylhydantoin in Cardiac arrhythmias. *Am. Heart J.*, 48: 275, 1965.
9. Helfant, R. - H.; Scherlag, B. J. y Damato, A. - N.: The electrophysiological properties of diphenylhydantoin sodium as compared to procaine amide in the normal and digitalis. *Intoxicased Herst. Circulation*, 36: 108, 1967.