

11237
114
2oj.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.

TESIS CON
FALLA EN CALIFICACION

CORRELACIONAR LA CONCENTRACION SERICA DE DIGOXINA Y SU EFECTO ELECTROCARDIOGRAFICO A DOSIS DE MANTENIMIENTO ALTA, EN NIÑOS CON EDAD DE TRES A VEINTICUATRO MESES.

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA.

PRESENTA:

Dra. Morelia Dunia Martínez Rodríguez
DRA. MORELIA DUNIA MARTINEZ RODRIGUEZ.

Dr. Arturo Martínez Sánchez
TUTOR:

DR. ARTURO MARTINEZ SANCHEZ.

Morelia

U. N. A. M. S. S. U. N. A. M. S. S.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
ABR. 6 1992
D. F. T. C. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

1992

FACULTAD DE MEDICINA
ABR 20 1992
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESPECIALES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO



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 está 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

	PAGINA
1.- RESUMEN	1
2.- ABSTRACT	2
3.- INTRODUCCION	3 - 6
4.- MATERIAL Y METODO	7 - 8
5.- RESULTADOS	9
TABLA 1	10
FIGURA 1	11
TABLA 2	12
TABLA 3	13
FIGURA 2	14
6.- DISCUSION	15
7.- CONCLUSION	16
8.- BIBLIOGRAFIA	17

R E S U M E N

OBJETIVO: Conocer el efecto terapéutico de la digoxina y frecuencia de toxicidad a dosis altas de mantenimiento, en niños de tres a veinticuatro meses de edad.

INTRODUCCION: Existen reportes en base a dosis de mantenimiento de 8-12 mcg/K/día, recomendadas para niños con edad comprendida entre tres a veinticuatro meses, en el Hospital Cardiología " Luis Méndez" CMN Siglo XXI, en el servicio de Cardiología Pediátrica este grupo de edad se maneja con una dosis de mantenimiento entre 15-19 mcg/K/día sin manifestar datos de toxicidad.

MATERIAL Y METODO: Se estudió 51 niños (22 mujeres y 29 varones) portadores de cardiopatías congénitas, manejados con dosis de digoxina en promedio a 16.23 mcg/K/día, se analizó niveles séricos alcanzados a esta dosis, su correlación electrocardiográfica, así como función renal; mediante la cuantificación de creatinina y urea, así como su estado electrolítico a través de la determinación de calcio y potasio.

RESULTADOS: Se obtuvieron niveles séricos de la digital en promedio de 1.09 ng/dl, correlacionando electrocardiográficamente en 45 paciente, quienes tuvieron acortamiento del QTc en promedio de 0.37, cinco paciente sin acortamiento de QT con niveles séricos de digital menores a 0.8 ng/ml. La función renal de estos pacientes se encontró dentro de límites normales, excepto en un paciente, con creatinina de 2.9 mg/ml, electrolitos normales, con efecto terapéutico electrocardiográfico, niveles séricos de digoxina 1.1ng/ml. Los electrolitos medidos fueron calcio y potasio, los cuales se informaron; de 7.7-9.9mg/ml y 3-6mEq/ml respectivamente sin correlación con toxicidad.

Se reportó toxicidad en un paciente con niveles séricos de digoxina de 2.5ng/dl, con traducción electrocardiográfica (trastorno de ritmo) quien recibía espirolactona, droga que se asocia con toxicidad de la digital, no se encontró alteración de la función renal o electrolítica.

CONCLUSION: 1.- Se puede utilizar esta dosis de mantenimiento (16.23 mcg/K/día) sin manifestaciones de toxicidad. 2.- A esta dosis utilizada se obtiene efecto terapéutico de la digoxina en este grupo de edad. 3.- Depende de la patología en la que se utilice la digital, ya sea, aguda como insuficiencia cardiaca congestiva o crónicas como las del este estudio, ya que se describen factores en las primeras que incrementan la toxicidad del fármaco. 4.- El estado de nutrición probablemente disminuya la biodisponibilidad.

A B S T R A C T S

OBJETIVE: To know the therapeutic effects of digoxin and toxicity frequency regarding high dose of maintenance in children between three a twenty four months of age.

INTRODUCTION: There exist reports based on 8- 12 mcg/K/daily dose of maintenance recommended for children between three a twenty four months in the Hospital de Cardiología "Luis Méndez" CMN Siglo XXI in its Pediatric Cardiological services. This group of age in handled with maintenance dose between 15-19mcg/K/daily and has not shown toxicity results.

METHOD AND MATERIALS: A group of fifty one children is taken (29 males and 22 females) with congenital cardiopathies, ahndled with dosage digoxin of 16.23mcg/K/daily, taking into account different levels, reached with these dose the electrocardiographic correlation, as well as the kidney function. The group was observed with respect creatinin , urea cuantification and electrolytical state through determination of calcium and potasium.

RESULTS: It was obtained digitals serical levels with media of 1.09 ng/dl corelated electrocardiographically, in 45 pacients whom obtained media shirinkages of QT of 0.37. Five pacients did not rpxperienced shrinkages of QT con digitals serical levels less than 0.8ng/ml. The kidney function in these pacients was found within normal limits, except one, with inform creatinin of 2.9mg/ml with normal electrolytic and therapeutic electrocardiographic effects, 1.1 digitals serical levels. The measured electrolyts were calcium and potasium, wich were informed between 7.7-9.9mg/ml and 3-6mEq/ml respectively with no toxicity related. It was reported toxicity only in one patient with serical level of digoxin 2.5ng/dl, electrocardiographical traslation (rithm malfunction) and was receiving spironolactone a drug associated with digitalis toxicity without alteration in the renal and electrolytical function.

CONCLUSION: 1.) It is possible to use this dose of daily maintenance (16.23mcg/K) without obtaining toxicity. 2.) With this digoxin dosage it is obtained therapeutic effects, in the said group of age. 3.) It depends on the pathology used for the digital, to obtain congestive cardiac insuficiency ó cronical, such as these obtained in this study, in wich are described factors that increase drug toxicity.

INTRODUCCION.

En 1785, Withering encontró que la digital actuaba eficazmente en ciertas formas de hidropesía; no obstante, la asociación entre la digoxina y su acción cardiovascular le eran desconocidas. Fue hasta 1799 cuando John Ferriar le atribuyó acción directa sobre el corazón y relegó el efecto diurético. Durante el siglo XIX se utilizó como antiarrítmico y es únicamente en los últimos sesenta años que se estableció firmemente que el valor esencial de la digoxina estriba en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. (1)

La digoxina pertenece al grupo de glucósidos cardíacos que se obtienen de las hojas de digital del tipo "digitalis purpúrea". (2)

Los glucósidos cardíacos tienen una estructura en anillo conocida como "genina" (núcleo esteroideo y un anillo de lactona insaturado alfa-beta con cinco o seis componentes situados en la posición C-17 acoplada a cuatro moléculas de azúcar). El número de sus hidroxilos aumenta la polaridad y disminuye la liposolubilidad excretándose fundamentalmente por vía renal, en forma intacta (60%) y digestiva (15%). (1)

A nivel molecular, actúa como un poderoso inhibidor de la adenosintrifosfatasa sódica-potásica, produciendo un aumento intracelular de sodio que a su vez incrementa la disponibilidad del calcio para el aparato contráctil. (3)

Alcanza su mayor concentración en riñón, secundariamente en músculo cardíaco y en músculo esquelético; dado que este último representa el 40% del peso corporal total, la digoxina tiene una mayor distribución en este tejido. (3)

En cuanto a su efecto electro-fisiológico, la digital denota una rápida despolarización diastólica de los ventrículos y a concentraciones altas incrementa el automatismo, con aparición de actividad ectópica. Por otra parte, el nodo AV es altamente afectado por los glucósidos, haciendo más lenta la conducción y prolongando el período refractario (efecto cronotrópico negativo). (3)

La respuesta miocárdica a la digoxina a dosis específicas está determinada por dos factores: 1).- disponibilidad en los sitios de acción y 2).- respuesta del miocardio. La importancia clínica de los sitios de acción incluyen: corazón, sistema nervioso central y autónomo. (9)

Existen diferencias en cuanto a biodisponibilidad relacionadas con la edad, tales como: volumen de distribución, metabolismo, unión a proteínas, depuración, así como excreción renal y biliar. (4)

Se sabe que la digoxina es inestable en soluciones ácidas ($\text{pH} \approx 2$), produciendo una hidrólisis significativa de la misma, especialmente si existe un retraso en el vaciamiento gástrico y con ello explicar la resistencia al tratamiento en casos específicos, ya que disminuye su biodisponibilidad. (3)

Linday L y cols, observó una disminución del efecto de la droga en adultos, debido a la acción de la flora intestinal anaeróbica que actúa reduciendo el anillo de lactona; hecho no observado en lactantes a pesar de la colonización de bacterias similares desde la segunda semana de vida. (5)

Se ha reportado una sustancia semejante a la digoxina detectada por radioinmunoensayo hasta en un 27% de los pacientes principalmente en menores de seis meses relacionado con niveles séricos de creatinina mayores de 0.64mg/dl produciendo una reacción cruzada detectando niveles de digoxina elevados no fidedignos. (6,7)

La concentración de digoxina plasmática tiende a disminuir conforme se incrementa la edad durante los primeros tres meses de vida (4), atribuido esto a la adquisición gradual de madurez renal durante éstos meses. (5,6)

El gran volumen de distribución en los lactantes está en relación con el aumento de la unión de digoxina a los tejidos y mayor volumen de líquido extracelular. (9)

Park y Cols reportaron que a concentraciones séricas iguales, el miocardio del lactante y preescolar contienen mayor concentración de digital que el adulto apoyado en estudios in vivo e histopatológicos, a través de un mecanismo no esclarecido. (10)

Algunos estudios sugieren que la concentración alta de digoxina es mejor tolerada en lactantes que en niños mayores o adultos debido en parte a una inmadurez de la inervación simpática, disminución de la sensibilidad del tejido de conducción, menor susceptibilidad a arritmias e inmadurez del sistema nervioso central. (9,10)

La relativa variabilidad de la concentración plasmática para una dosis de digoxina administrada, es común en pacientes pediátricos, reflejando diferencias en cuanto a biodisponibilidad, volumen de distribución y depuración. (5)

La vida media de la digoxina es de veinte horas para el lactante y cuarenta horas para el pre-escolar (8) e incluso se refiere hasta seis días. (6)

La toxicidad por digoxina continúa siendo un problema médico frecuentemente relacionado con error en la administración o prescripción del mismo, con una prevalencia de 0-43%, de éstos 20-25% en pacientes hospitalizados y la mortalidad directamente relacionada con toxicidad por digoxina del 3-21%. Sin embargo tiende a disminuir dado el mayor conocimiento de la farmacocinética así como el monitoreo farmacológico. (8,18)

Los factores de riesgo para la toxicidad digitalica son: 1).- Dosis. 2).- Vía de administración 3).- Volumen de distribución. 4).- Función renal. 5).- Biodisponibilidad (de 0.85 para el elixir). 6).- Hipo o hipertiroidismo. 7).- Hipoxia. (9,15)

En base a mg/kg de peso en lactantes y preescolares se administran dosis de tres a cinco veces mayores que en el adulto, sin embargo los síntomas clásicos de intoxicación que se refieren son en base a estudios realizados en adultos (náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, letargia, alteraciones visuales y de la conducta) y son difíciles de evaluar en pediatría. (6,7,10,11,14)

Interacción de digoxina con otros fármacos :

Espironolactona:

La toxicidad de esta droga cuando se coadministra con digoxina se debe a inhibición de la secreción tubular de digoxina, pero se ha postulado un aumento compensatorio de la depuración extrarenal del mismo sin necesitar modificar las dosis del medicamento. Por otro lado se ha reportado que inhibe los puentes de unión entre la digoxina y los receptores a nivel miocárdico. (13)

Quinidina:

Aumenta la concentración de digoxina por disminución de la secreción tubular, reduciendo el volumen de distribución de la droga y a su vez disminuye los puentes de unión al receptor de la membrana miocárdica. (13)

Verapamil y amiodarona:

Se comportan farmacocinéticamente igual a la quinidina, esto es inhibiendo la secreción tubular, sin modificar el filtrado glomerular, en cuanto a este último fármaco, el incremento en la concentración sérica del mismo, es mayor en el niño que en el adulto. (13)

Indometacina:

Aumenta la toxicidad de la digoxina por disminución del filtrado glomerular reduciendo a su vez el volumen de distribución. (13) Su uso es controvertido, ya que se utiliza para el cierre de conducto arterioso y estos pacientes también reciben manejo con digoxina, y en estudios realizados no ha sido consistente esta relación.

Existen reportes en base a dosis recomendadas cuyo objetivo es mantener niveles sericos entre 1.1 a 1.7 ng/ml ya que a esta concentración se obtiene su efecto terapeutico manejandose con dosis de impregnación en menores de dos años a 40-50mcg/k/día y mantenimiento de 10-12mcg/k/día; en mayores de dos años impregnación de 30-40mcg/k/día con mantenimiento de 8-10mcg/k/día. (10) Sin embargo lo anterior es controvertido, ya que, se ha informado un 75% de niños con niveles séricos mayores de 2 ng/ml, sin manifestaciones de toxicidad, e incluso que los niveles tóxicos en lactantes es de 4.4 ng/ml y preescolares de 3.4 ng/ml. (1,7,9)

Las dosis de mantenimiento de la droga utilizada en este grupo de edad no se han definido, ya que se refieren rangos de 14-28 mcg/K/día en lactantes y preescolares de 10-17mcg/K/día. (7) Nyberg y Wittrell consideraron óptima la dosis de mantenimiento de 15mcg/K/día. (10) En controversia con Anderson quién sugiere como óptima de 19mcg/K/día con niveles séricos de 2.1ng/ml (1.1 a 2.9ng/ml) sin datos de toxicidad, hasta en un 75%. (9)

El objetivo de este estudio fue observar si a dosis altas de digoxina en el grupo de edad comprendido entre tres y veinticuatro meses se encontraba efecto terapeutico o tóxico y correlacionarlo con niveles séricos de digoxina.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 51 niños con edad comprendida tres a veinticuatro meses, en el Hospital de Cardiología "Luis Mondéz", CMN Siglo XXI en el periodo comprendido octubre de 1991 a enero de 1992, quienes fueron impregnados con digoxina a 50mcg/K/día y mantenimiento de 15-19mcg/K/día, en dosis fraccionada cada doce horas, administrado por vía oral y por un periodo mínimo de 5 días. Posterior a este lapso se determinaron los niveles séricos de la digital, así como urea, creatinina, calcio, potasio y electrocardiograma en forma simultánea.

La toma de muestra para cuantificación de digoxina fue previa a la administración de la siguiente dosis con un rango de 10-14 horas. El análisis de esta fue por radioinmunoensayo (Digitab-RIA) la cual emplea un antisuero específico de conejo, cuya ventaja es que utiliza un mínimo de volumen y manipulación, el resultado se expresa en ng/ml, su normalidad no ha sido especificada, los valores operacionales fueron de 0.8-2 ng/ml.

La concentración de potasio y calcio, con rango de normalidad de 3-5mEq/dl y 8.4-10.2mg/dl respectivamente, que serán analizadas por un equipo automatizado Stat Astra-B, con fundamento de ión selectivo. La determinación de urea y creatinina se analizó con el mismo método y sus rangos de normalidad son 14.9-38.5 mg/ml y 0.7-1.5mg/ml respectivamente.

Alteraciones electrocardiográfica:

A) Efecto digitálico:

a.- Acortamiento de QTc.-es el dato que primero se presenta por efecto digitálico. El QTc $>$ 0.49 seg., es normal para los primeros 6 meses de vida y que en general no debe exceder 0.425 segundos para otras edades. Cuando se encuentre un Qtc corto será indicador del efecto terapéutico de la digoxina.

b.- Segmento ST.- un desnivel mayor a 1 mm, traduce efecto terapéutico de la droga.

c.- Disminución de la amplitud de la onda T mayor a 0.5 mm., también traduce efecto terapéutico de la droga.

B) Toxicidad:

a.- Prolongación del intervalo PR, con valor normal de 0.12-0.15 .

b.- Progresión a bloqueo de 2do. grado: es cuando se presentan latidos auriculares que no conducen, existiendo dos modalidades:

1.- Tipo I o Mobitz tipo I.-es la prolongación de PR hasta que una activación auricular (onda P) se bloquea, no conduce y por ello no es precedida de un complejo QRS, después del latido bloqueado PR se acorta nuevamente y reanuda un nuevo ciclo.

2.- Morbita tipo II: la conducción auriculoventricular es todo o nada, el PR es constante, su duración puede ser normal o prolongada y a intervalos se produce un latido que se bloquea en el empalme.

c.- Bloqueo de 3er. grado: la mayoría de los impulsos auriculares no llegan al ventrículo, latiendo las aurículas en forma independiente, estimulado por marcapaso ectópico.

d.- Bradicardia sinusal o bloqueo sinoatrial; el origen del impulso se encuentra en el nodo sinusal, electrocardiográficamente el diagnóstico se confirma al encontrar ondas P normales precediendo al complejo QRS con duración normal de PR y una frecuencia cardíaca menor a la esperada en el rango mínimo normal para su edad, en este grupo de edad oscila entre 110-85.

e.- Arritmias supraventriculares: que incluye la taquicardia nodal y atrial. La taquicardia auriculoventricular siendo la más frecuente la arritmia supraventriculares.

f.- Arritmias ventriculares: Bigeminismo, se designa así a un ritmo en que el latido de base, alterna con un latido extrasistólico, la precocidad de la extrasístole provee un intervalo PR corto y en la pausa compensadora un PR largo. Trigemínismo: agrupamiento formado por dos latidos de base y una extrasístole.

RESULTADOS

Se estudiaron 51 niños (22 mujeres y 29 varones) con edad comprendida de tres a veinticuatro meses (en promedio 12.7), portadores de cardiopatía congénita (CIV 47%, PCA 23%, CoAo 12%, CIA 9%, otras 9%).

En cuanto a su estado nutricional de acuerdo a peso para edad (Dr. Gómez) se encontró: eutróficos 5, con desnutrición de primer grado 18, de segundo grado 14 y de tercer grado 14.

La dosis de digoxina administrada fue de 15-19mcg/K/día (en promedio 16.23) obteniendose niveles sericos de la digital entre 0.29-2.5 mcg/K/día (1.09).

Por electrocardiograma se observó acortamiento de QTc en cuarenta y cinco pacientes 0.32-0.40 (0.37), cabe mencionar que en este grupo se encontraron seis pacientes con niveles menores de 0.8ng/ml y de los cinco pacientes con sin acortamiento del QTc los niveles sericos de la droga se encontraban también por debajo de 0.8 ng/ml., excepto en un paciente que, presentó niveles de 2.5ng/ml con alteraciones electrocardiográficas (trastorno de ritmo) con calcio dentro de límites normales e hiperkalemia de 6mEq/ml con pruebas de funcionamiento renal normal.

La función renal del grupo estudiado, valorada mediante urea y creatinina, se reportó dentro de límites normales, excepto en un paciente con urea de 65mg/ml y creatinina de 2.9mg/ml, con efecto terapéutico de la digital.

El calcio se reportó en promedio 8.62mg/ml (rango de 7.7-9.9mg/ml) en los paciente en que se encontró calcio bajo, coincidió con desnutrición de primer grado.

El potasio se encontró dentro de la normalidad excepto en un paciente ya mencionado, sin alteración de la función renal.

ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES CON CARDIOPATIA CONGENITA

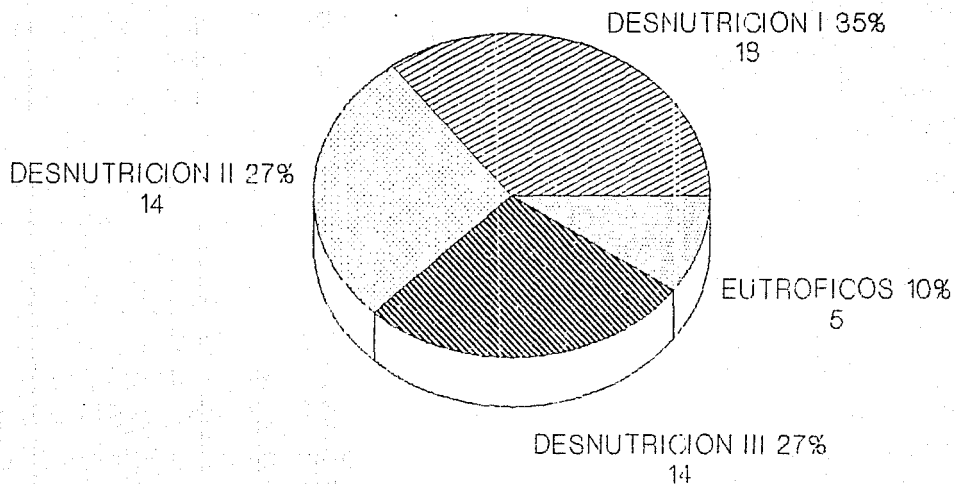


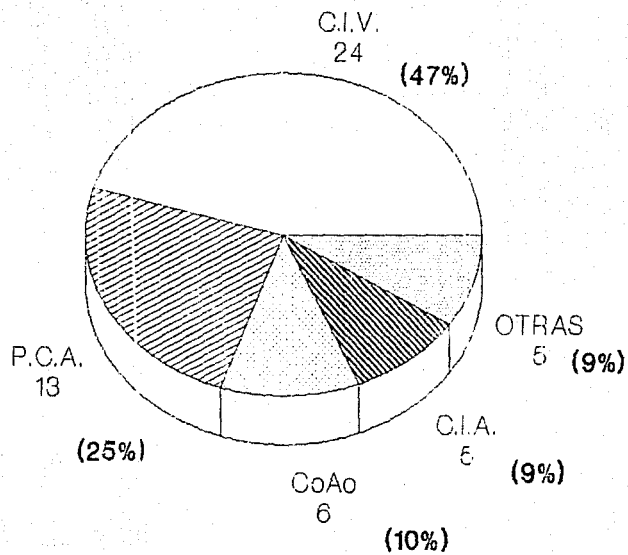
TABLA 2.
 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS BIOQUIMICAS.

PRUEBA	MEDIA	VARIACION
CALCIO (mg/dL)	8.82	7.7-9.9
POTASIO (mEq/L)	4.51	3-6
CREATININA (mg/dL)	0.49	0.2-2.9
UREA (mg/dL)	26.1	8-85
NIVELES DE DIGOXINA (ng)	1.09	0.29-2.5

TABLA 3.
 RESULTADOS DEL ELECTROCARDIOGRAMA Y NIVELES
 DE DIGOXINA EN PLASMA.

	N	%	digoxina ng/dL
QT < 0.42	45	88	>.8 <2.3
QT > 0.42	6	12	<0.8
ARRITMIA B A/V	1		>2.3

TIPO DE CARDIOPATIA CONGENITA



DISCUSION

En base a los resultados podemos aceptar que la dosis que se uso en este y otros estudios, (5,7,9) es adecuada para mantener niveles séricos terapéuticos de la digital, sin encontrarse practicamente efecto de toxicidad, ya que sólo en un paciente manifestó efecto tóxico y probablemente por la asociación con aspirinaciolona. (10)

La medición de DTc corto (0.425), se correlacionó con niveles séricos en el 88% de los casos, traduciendo efecto terapéutico de la droga.

En los que al DTc no se acorto, se encontró niveles séricos de la digital por debajo de lo que podemos conciderar terapeutico, esto pudiera estar en relación con los diferentes factores que afecta biodisponibilidad de la droga (flora bacteriana, edad, volumen de distribución, etc.) ya comentado por otros autores. (5,11)

La falta de toxicidad en este grupo, la podemos concidera en primer lugar, a factores que pudieran influir en cada paciente, como patologia estable, administración de la droga en forma prolongada, en quienes no encontramos alteraciones metabólicas, de función renal, que se han descrito como predisponeentes de toxicidad. (6,15,16)

Es importante conciderar que en otro tipo de pacientes, en estado critico, participan otros factores como : alteraciones metabólicas, volumen de distribución, que varían de acuerdo al grupo de edad estudiado.

Se deberá tomar en cuenta, que en el 88% de los pacientes presentaban desnutrición de diferentes grados y sabemos que en ellos se encuentra disminuida la absorción a nivel intestinal modificando la biodisponibilidad, lo que pudiera explicar la falta de toxicidad por digoxina en este grupo, sin embargo esto deberá ser aclarado en estudios futuros.

Por otro lado tambien se deberá tomar en cuenta que el equipo que manejo a este grupo de pacientes son especialistas y que en ocasiones el pediatra y su equipo desconoce el manejo de ésta droga.

CONCLUSIONES:

1.- La dosis de digital de 16.25mcgr/día, es adecuada en pacientes con cardiopatía congénita sin descompensación hemodinámica y edad comprendida de tres a veinticuatro meses, que reciban medicamento por lo menos durante cinco días, sin alteración en función renal, calcio y potasio.

2.- A la dosis de 16.25mcgr/día, se encuentra en más del 80% correlación electrocardiográfica.

3.- No se puede concluir que el estado de nutrición modifique la farmacodinamia de la droga y explicar de esta forma que los niveles séricos sean bajos, pero se deberán realizar trabajos al respecto, ya que en esta patología se encuentra disminuida la absorción a nivel intestinal.

4.- Probablemente la falta de toxicidad en este grupo, se deba a que el grupo médico que lo maneja son especialistas.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- GOODMAN AND GILMAN, Las Bases farmacológicas de la Terapéutica, Fármacos Cardiovasculares, 6ta. Edición, México, Interamericana Ed. pag 121, 1982.
- 2.- HURST W., BRUCE G., SCHLANT R., SONNENBLICHT E., WALLACE A. AND WAGNER N. The Heart, Digitalis, Edición, México, Interamericana Ed. pag 1832-44, 1980.
- 3.- MONTOYA M. Toxicología Clínica, Medicamentos Cardiovasculares, Intoxicación digitalica, Mendez Editor pag.145-8, sin año.
- 4.- WETTRELL E., ANDERSSON E., BERTLER , AND LUNDSTROM Concentrations of digoxin in plasma and urine in neonates, infants, and children with heart disease, Acta Paed Scand 1974;63:705-10.
- 5.- LINDAY L., BOBAIN F., WANG T., BUTLER V., SAHA J., AND LJNDENBAUM J. Digoxin inactivation by the Gut Flia in infancy and childhood, Pediatrics 1987;79:544-546.
- 6.-KOREM G. and PARKER R. Interpolation of excessive serum concentration of digoxin in children, Am J Cardiol 1985;55:1210-4
- 7.- PHELPS S., KAMFER C., BUTTORFF H. AND ALPERT B. Effect of age serum creatinine on endogenous digoxin-like substances in infants and children, J Pediatr 1987;110:136-9.
- 8.- ZALZSTEIN E., KOREM G., LEVY M., BENTUR Y., MACLEOD S AND FREEDOM R. Once-daily versus twice-daily dosing of digoxin in the pediatric age group, J Pediatr 1990;26:137-9.
- 9.-HAYES C., BUTLER V. AND GERSONY W. Serum digoxin studies in infants and children, Pediatrics 1973;59:561-9.
- 10.-PARK M. Use digoxin in infants and children, with specific emphasis on dosage, J Pediatr 1988;103:671-7.
- 11.-ASTREINER A., VAN DER HORST, AND VODA C. Mantenance digoxin dosage and steady-state plasma concentration in infants and children, J Pediatr 1985;107:140-6.
- 12.-PARK M., LUDDEN T. AND ARUM V. Myocardial vs Serum Digoxin Concentrations in infants and adults, AJDC 1982;138:418-20.
- 13.- KOREM G. Interaction Between Digoxin and Commonly Coadministered Drugs in Children, Pediatrics 1985;138:1032.
- 14.- DEV AND YANDOO, Congestive Cardiac Failure; Advances in management, Indian J Pediatr 1988;55:15-2
- 15.- SMITH T. Digitalis, Mechanismos of action and Clinical Use, N England J Med 1988;11:558-65.
- 16.- Singh S. Digitalis toxicity in infant and childhood, Ind J Pediatr 1988;55:27-34