

Beatriz Mattos *
 Ilmar Köhler *
 Eduardo Bersano **
 Alcides Zago ***
 Adão G. de Mattos ***

Intoxicação digitalica: eletrofisiologia, clínica e terapêutica.

Manifestações tóxicas são freqüentes em pacientes tratados com glicosídeos digitálicos. Diversos fatores interferem com a farmacocinética dessas substâncias, potencializando sua ação. Os digitálicos modificam o potencial de ação das células cardíacas, de terminando distúrbio na formação e condução do estímulo. As oscilações transitórias do potencial diastólico de membrana constituem um dos principais mecanismos das arritmias digital dependentes. Doses excessivas, ao induzirem aumento do automatismo e depressão da velocidade de condução, determinam mais comumente taquiarritmias supraventriculares e ventriculares e distúrbio na condução atrioventricular. A precocidade no diagnóstico, a suspensão imediata do medicamento e a correção de desequilíbrios hidro-eletrolíticos contribuem para o sucesso terapêutico. O melhor conhecimento de farmacodinâmica e ação eletrofisiológica dos digitálicos, assim como a determinação dos níveis séricos e abandono das doses de ataque propiciam a redução da incidência de efeitos tóxicos.

Manifestações tóxicas são freqüentes em pacientes tratados com glicosídeos digitálicos. Sua incidência é de difícil determinação, ocorrendo nas diversas séries em 5 a 29 % dos casos¹⁻³. A mortalidade também é significativa, oscilando de 3 a 40%^{3,4}.

Fatores predisponentes

A pequena margem de segurança entre a dose terapêutica e a dose tóxica e a multiplicidade de fatores que interferem com a farmacocinética dos digitálicos favorece a ocorrência de intoxicação.

Os desequilíbrios hidro-eletrolíticos se encontram com freqüência associados e constituem condição predisponente. A hipopotassemia aumenta a ligação da digital ao complexo enzimático Na⁺,K⁺-ATPase, potencializando sua ação farmacológica³. Do mesmo modo, agem a hipercalcemia¹ e a hipomagnesemia⁵. O uso amplo de diuréticos no tratamento da insuficiência cardíaca é, sem dúvida, responsável pela grande incidência de alterações hidroeletrólíticas na intoxicação digitalica.

O mesmo se verifica em relação à hipóxia e distúrbios do equilíbrio ácido-básico. A acidose parece não influenciar o desencadeamento de arritmias. A participação da

alcalose, isoladamente, é ainda discutível¹. Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica são mais suscetíveis, podendo ocorrer efeitos tóxicos mesmo na vigência de doses reduzidas e baixa concentração sérica. A hipoxemia induz à liberação de catecolaminas a partir dos depósitos adrenérgicos e, assim, diminui o limiar de excitabilidade das fibras cardíacas⁶.

As variações da sensibilidade encontradas no hipo ou hipertireoidismo resultariam de modificação da bomba de Na⁺ e igualmente da ação sobre o sistema nervoso autônomo³.

Pacientes com insuficiência renal crônica em uso de digoxina requerem doses menores visto a excreção ser predominantemente através de filtração glomerular^{1,6}.

Verificou-se que o uso simultâneo de quinidina aumenta a incidência de arritmias graves. A quinidina, ao interferir com o processo de secreção tubular, reduz o "a" renal da digoxina em 30 a 50%, sem alterar a taxa de filtração glomerular. A magnitude dessa ação é proporcional ao nível sérico de quinidina, ocorrendo mesmo na presença de baixa concentração⁷. Na presença de quinidina observa-se diminuição do volume de distribuição da digoxina, por deslocamento do fármaco dos seus locais

Trabalho apresentado à disciplina de Farmacologia Clínica do Curso de Pós-graduação em Cardiologia, nível de Mestrado. Faculdade de Medicina, UFRGS.

* Do curso de Mestrado em Cardiologia, UFRGS

** Professor-Assistente, Curso de Pós-graduação em Cardiologia, UFRGS.

*** Professor-Adjunto, Curso de Pós-graduação em Cardiologia, UFRGS.

de fixação, ou seja, da fração ligada aos tecidos, determinando elevação da fração livre⁸. Recentemente, constatou-se que a quinidina interage também com a digitoxina; entretanto, a repercussão clínica ainda não foi adequadamente avaliada⁹.

Outros antiarrítmicos, como o verapamil¹⁰ e a amiodarona¹¹, parecem ter efeito similar em relação à digoxina. Em decorrência, é recomendável o uso de doses reduzidas de digitálicos, quando empregados em associação com esses medicamentos.

Outras situações potencializam a ação dos glicosídeos cardíacos, tal como a cardioversão elétrica, que induz o surgimento de arritmias fatais e de difícil controle^{1,6,12}. Em pacientes com síndrome de pré-exitação e fibrilação atrial, a digital pode determinar fibrilação ventricular pela grande elevação da frequência ventricular decorrente do aumento do período refratário e da velocidade de condução, os quais são mais marcantes na via anterógrada do que na retrógrada³.

Existe também uma variação individual no grau de sensibilidade aos digitálicos. Alguns pacientes apresentam manifestações tóxicas com doses terapêuticas ou mesmo com doses reduzidas. A presença de cardiopatia parece aumentar a sensibilidade o que ocorre particularmente na cardiopatia isquêmica. Tanto "in vitro" como "in vivo" têm sido demonstradas arritmias ventriculares desencadeadas por doses menores, nesses pacientes, do que em indivíduos normais³.

Ação eletrofisiológica

A digital, em doses tóxicas, ocasiona distúrbio na formação e condução do impulso cardíaco. No coração normal produz mais comumente distúrbios de condução. Em contraste, em se tratando de cardiopatas, leva a alterações tanto na formação como condução do estímulo⁴.

A gênese das arritmias cardíacas decorre do efeito sobre a atividade elétrica celular. A digital age sobre a bomba de Na⁺ e K⁺, **inibindo o complexo enzimático Na⁺, K⁺-ATPase**, ao nível da membrana celular, o qual é responsável

pela função integral desse sistema. Assim, o grau de efeito inotrópico positivo se correlacionaria diretamente com a intensidade da inibição do sistema e conseqüente redução dos gradientes de Na⁺ e K⁺^{13,14}. Para outros autores^{15,16}, o aumento da contratilidade não se deveria necessariamente à inibição da bomba de Na⁺ e K⁺, mas sim, à ação direta da digital sobre a Na⁺, K⁺-ATPase, determinando modificações estruturais na membrana celular e nas trocas de Ca⁺⁺.

Em condições de repouso, em que a concentração de Ca⁺⁺ é mantida em 10⁻⁷ M, as proteínas reguladoras troponina-tropomiosina bloqueiam a ligação entre os filamentos de actina e miosina. Durante a despolarização, verifica-se entrada rápida de Na⁺ para o interior da célula, seguida de influxo de Ca⁺⁺ através dos canais lentos e liberação desse íon a partir dos depósitos intra-celulares. Com a elevação da concentração citoplasmática para 10⁻⁵M, o Ca⁺⁺ liga-se à troponina, desfazendo a inibição que o complexo troponina-tropomiosina exerce sobre a actina e miosina, permitindo sua interação e iniciando o processo de contração¹⁷.

A digital, através de um mecanismo ainda não plenamente esclarecido, aumenta o "pool" de Ca⁺⁺ livre interno durante a despolarização celular e incrementa o inotropismo. Uma das hipóteses admite que a inibição da bomba de Na⁺ levaria ao aumento transitório do Na⁺ intracelular durante as fases iniciais do ciclo cardíaco, e este íon através de um mecanismo carreador, seria permutado pelo Ca⁺⁺ extra-celular¹³, conforme esquematizado na figura 1. Para outros pesquisadores¹⁸, a maior concentração de Na⁺ intracelular impediria o efluxo de Ca⁺⁺, aumentando sua disponibilidade no meio interno. Foi também proposto que a inibição da bomba de Na⁺ e o aumento do "pool" de Ca⁺⁺ interno não estariam plenamente relacionados. Em baixas doses a digital não modificaria os gradientes de Na⁺ e K⁺ mas, ao ligar se à Na⁺.K⁺-ATPase, alteraria sua conformação, intensificando a entrada de Ca⁺⁺ através dos canais lentos e induzindo sua liberação a partir dos depósitos intracelulares^{15,16}.

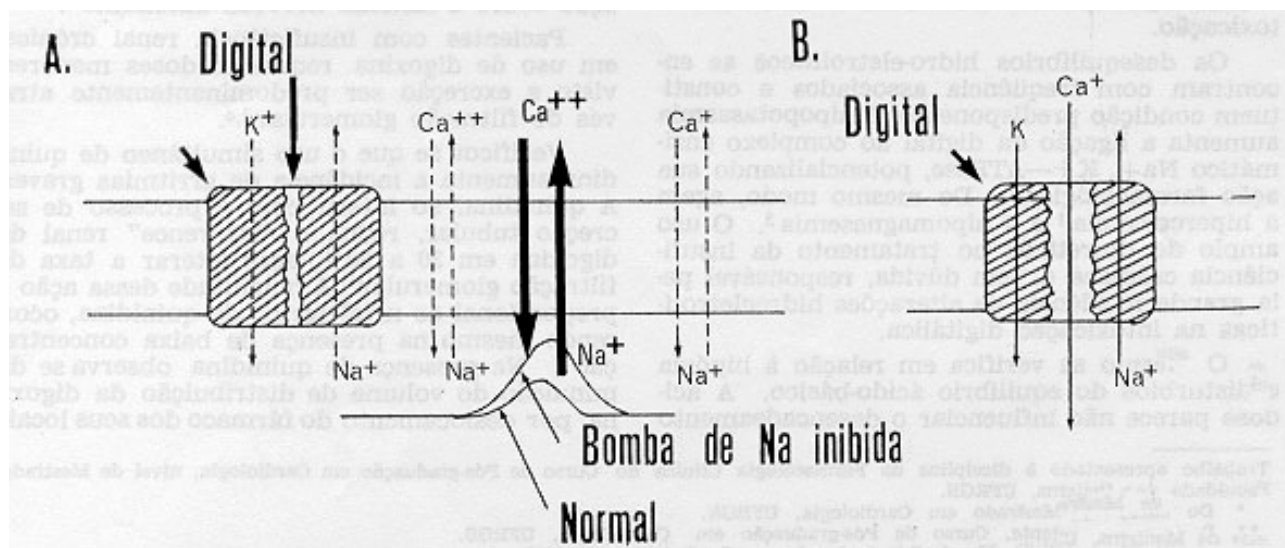


Fig. 1 - Os diagramas representam os possíveis mecanismos de ação da digital ao nível da membrana celular. A- A digital liga-se à Na⁺, K⁺-ATPase e inibe a bomba de Na⁺ e K⁺. A conseqüente elevação do Na⁺ intracelular determina maior influxo de Ca⁺⁺, através de troca iônica. B - A digital liga-se à Na⁺, K⁺-ATPase, modifica sua conformação e determina maior influxo de Ca⁺⁺, sem inibir a bomba de Na⁺ e K⁺.

O conhecimento disponível até o momento não permite excluir a interação direta entre a inibição do sistema Na⁺, K⁺-ATPase e a maior disponibilidade de Ca⁺⁺ para o processo contrátil. Os resultados obtidos com preparações “in vitro” demonstram a complexidade dos mecanismos de ação dos glicosídeos digitalicos a nível celular. A transposição desses achados e comprovação “in vivo” necessitam investigação complementar.

Se os mecanismos acima descritos não estão ainda bem estabelecidos, é amplamente aceito que os distúrbios do ritmo cardíaco advêm da inibição do complexo Na⁺, K⁺-ATPase e que a digital **modifica a curva do potencial de ação**, conforme a figura 2.

Em doses pequenas, observa-se aumento da duração do potencial de ação da fibra de Purkinje pelo prolongamento das fases 2 e 3. Em doses tóxicas, há redução por diminuição da fase 2. Em conseqüência, se verifica encurtamento do intervalo Q-T. Em doses baixas não há alteração do potencial de repouso, por não haver interferência

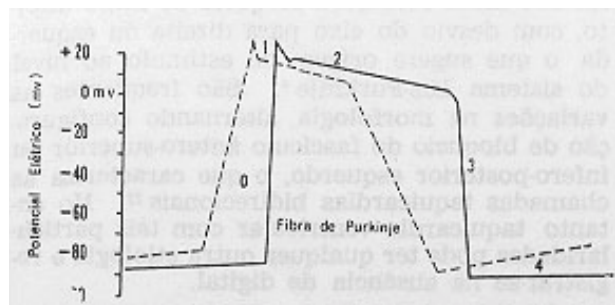


Fig. 2 - Efeito da digital sobre o potencial de ação.

com a entrada rápida de Na⁺ durante a fase 0. Com níveis tóxicos, ocorre redução do potencial de repouso e da amplitude da fase 0, com diminuição da velocidade de condução, ações essas que se relacionam à inibição da bomba de Na⁺ e K⁺. Nas fibras de condução rápida, que apresentam fase de despolarização diastólica, como as fibras de Purkinje há aumento da velocidade de redução do potencial de membrana, com maior amplitude da fase 4 e, conseqüentemente, aumento do automatismo^{3 19}.

A digital age também sobre o sistema nervoso autônomo. Possui ação vagotônica e simpaticolítica por sensibilização de barorreceptores carotídeos. Em doses maiores, ocasiona aumento da atividade simpática por estimulação hipotalâmica³.

Até recentemente, acreditava-se serem esses os principais mecanismos de ação dos glicosídeos digitalicos. Sendo assim, o aumento do automatismo decorrente do prolongamento da fase 4 de despolarização diastólica e a depressão simultânea da velocidade de condução propiciariam o desencadeamento de arritmias por reentrada.

Trabalhos recentes²⁰ têm demonstrado que as alterações do automatismo se devem sobretudo a oscilações transitórias do potencial diastólico de membrana dos tecidos especializados de condução. Na dependência da elevação dos níveis plasmáticos, as oscilações podem aumentar em amplitude, atingir o limiar e induzir ao surgimento de extra-sístoles ou arritmias mais complexas. No entanto, se as oscilações não alcançarem o limiar de excitação, a superposição de estímulos sub liminares prévios pode provocar a propagação de um potencial de ação. Igualmente, oscilações

subliminares podem isoladamente determinar redução da excitabilidade e produzir defeitos de condução. As oscilações estão sempre acopladas aos batimentos precedentes, de modo a produzir batimentos ectópicos característicos, anteriormente atribuídos exclusivamente ao fenômeno de reentrada²¹.

Essas oscilações, mais especificamente denominadas de pós-potenciais oscilatórios, são dependentes de um mecanismo iônico que difere daquele envolvido na fase de despolarização diastólica²⁰. O Ca⁺⁺ desempenha papel fundamental. As oscilações têm relação com os canais lentos de Ca⁺⁺ e estariam interligadas ação inotrópica positiva. Modificações na concentração extracelular de Ca⁺⁺ afetam diretamente a amplitude dos pós-potenciais. Assim, a administração de antagonistas do cálcio, como o verapamil, abole ritmos ectópicos resultantes desse mecanismo “in vitro”, enquanto que o mesmo não se observa com arritmias dependentes do aumento da fase 4²². Igualmente, tem sido relatado que a liberação de noradrenalina induzida pela acentuação do tônus simpático desencadearia oscilações no sistema His-Purkinje¹.

Existem diferenças no grau de sensibilidade à digital nos diversos segmentos do sistema de condução. A principal ação se dá sobre a junção atrioventricular (A-V), com prolongamento do período refratário efetivo e da condução intranodal, efeitos esses relacionados ao aumento do tônus vagal e à interferência direta sobre a fibra¹⁹.

Quadro clínico

O quadro clínico é constituído basicamente por manifestações neurológicas, gastrointesti-

Tabela I - Quadro clínico.

Gastro-intestinais	Oculares	Neurológicas	Outras
anorexia	redução da acuidade visual	fadiga	erupção cutânea
náusea		astenia	ginecomastia
diarréia	fotofobia	alucinações	
dor abdominal	escotomas	pesadelos	
vômitos	xantopsia	agitação	psicomotora

nais e por distúrbios do ritmo cardíaco, os quais se encontram resumidos na tabela I.

Os **sintomas digestivos**, provavelmente mediados por quimiorreceptores localizados na medula, parecem não decorrer do efeito direto sobre o trato gastrointestinal. Os mecanismos exatos da ação sobre o sistema nervoso central são ainda desconhecidos. Já foi demonstrado que a digoxina ultrapassa a barreira hematoliquórica sendo detectada no líquido e podendo assim agir em áreas específicas, como a área postrema da medula¹.

A digital pode provocar qualquer tipo de arritmia. O surgimento de distúrbios do ritmo cardíaco sugere superdosagem, assim como a simultaneidade de mais de uma arritmia num mesmo traçado eletrocardiográfico. As arritmias mais freqüentemente relacionadas aos digitálicos^{12,19,23} se encontram enumeradas na tabela II.

A extra-sístolia ventricular é a mais freqüente; entretanto, do mesmo modo que as demais, não ocorre apenas na intoxicação digitálica. As relacionadas a doses excessivas são geralmente multifocais e bigeminadas.

Os digitálicos, ao deprimirem o nódulo sinusal e a con-

Tabela II

Arritmias freqüentemente relacionadas aos digitálicos	
1.	extra-sístolia ventricular
2.	taquicardia atrial com bloqueio A-V
3.	taquicardia, juncional
4.	taquicardia ventricular
5.	fibrilação ventricular
6.	escape juncional
7.	fibrilação atrial com baixa resposta ventricular
8.	bloqueio sino-atrial
9.	bloqueio A-V do 1.º grau do 2.º grau Mobitz tipo 1 e bloqueio A-V completo
Arritmias raramente relacionadas aos digitálicos	
1.	paramistolia
2.	"flutter" atrial
3.	fibrilação atrial com alta resposta ventricular
4.	bloqueio A-V 2.º grau Mobitz tipo 2

dução A-V e ao aumentarem o automatismo, predis põem à ocorrência de taquicardias supraventriculares paroxísticas. As taquicardias atriais e juncionais incidem com acentuada freqüência. A mortalidade é alta, caso não haja imediata descontinuação do medicamento¹². Apresentam, geralmente, freqüência ventricular entre 140 e 250 bpm, bloqueio AV 2:1 ou fenômeno de Wenckebach e ativação atrial. crânio-caudal, de modo que a onda p simula p sinusal⁴.

Os ritmos juncionais de escape constituem manifestação precoce, permanecendo a freqüência ventricular de 60 a 100 bpm. São de aparecimento gradativo e cessam lentamente. Pode ocorrer dissociação AV com graus variáveis de distúrbio da condução entre o átrio e a junção e esta e o sistema His-Purkinje⁴. Em pacientes com fibrilação atrial, a regularização do intervalo R-R e a redução da freqüência ventricular para menos de 50 bpm, ou ainda a presença de extra-sístoles, ou batimentos conduzidos com aberrância, são altamente sugestivas de toxicidade. A regularização dos R-R se deve ao bloqueio A-V de grau variável, poden-

do ocorrer escape juncional com batimentos conduzidos e morfologia de bloqueio de ramo direito, os quais teriam, na verdade, origem na porção distal do feixe de His, no nível do ramo esquerdo, conforme demonstrado recentemente^{4,23}.

As taquicardias ventriculares geralmente têm freqüência entre 140 e 180 bpm, com QRS de no máximo 140 ms de duração, além de batimentos de fusão e captura. O QRS na maioria dos casos configura bloqueio de ramo direito, com desvio do eixo para direita ou esquerda, o que sugere origem do estímulo ao nível do sistema His-Purkinje⁴. São freqüentes as variações na morfologia, alternando configuração de bloqueio do fascículo ântero-superior ou ínfero-posterior esquerdo, o que caracteriza as chamadas taquicardias bidirecionais²³. No entanto, taquicardia ventricular com tais particularidades pode ter qualquer outra etiologia e registrar-se na ausência de digital.

Os bloqueios AV são freqüentes e se manifestam mais comumente em crianças. O bloqueio A-V de 1.º grau tem alta incidência e constitui manifestação precoce. Para certos autores, o aumento do intervalo P-R é critério duvidoso para intoxicação digitálica¹². No bloqueio A-V do 2.º grau, predomina o fenômeno de Wenckebach, sendo a variante Mobitz tipo 2 mais rara. A digital é a segunda causa de bloqueio A-V; no entanto, a freqüência ventricular tende a ser maior do que naqueles decorrentes de doença do sistema de condução⁴.

A digital pode ainda produzir bradicardia sinusal, parada sinusal e bloqueio sino-atrial, mais especificamente do 2.º grau, Mobitz tipo 1.

Diagnóstico e terapêutica

O diagnóstico da intoxicação digitálica é também clínico e não apenas eletrocardiográfico, apesar de certas arritmias serem mais freqüentes nessa situação. Sempre que houver suspeita estará indicada a descontinuação do medicamento.

O melhor conhecimento da farmacodinâmica e ação eletrofisiológica dos glicosídeos digitálicos, dos fatores que potencializam sua ação a determinação dos níveis séricos, assim como o abandono das doses de ataque, são responsáveis pela redução dos efeitos tóxicos verificada nos últimos anos.

Apesar de muitos estudos demonstrarem níveis plasmáticos de digoxina superiores a 2 ng/ml em indivíduos com intoxicação, um número considerável deles apresentavam concentrações inferiores. A determinação dos níveis séricos da digoxina vem sendo considerada de valor diagnóstico limitado, apesar de a ocorrência de toxicidade ser diretamente proporcional à elevação dos níveis plasmáticos. A dosagem é realizada através de radioimuno-ensaio e a coleta feita de 4 a 8 horas após a administração. Caso seja procedida precocemente, poder-se-á

obter concentrações maiores do que as reais. Certos elementos plasmáticos, quando presentes, tais como hipoalbuminemia, hemólise ou icterícia, influenciam na sua determinação¹⁻³.

As manifestações sistêmicas de intoxicação são quase sempre tardias. Sem dúvida, a precocidade no diagnóstico contribui significativamente para o êxito da terapêutica. O aumento do intervalo P-R e o surgimento de arritmias premonitória^{4,12,19,23} implicam suspensão do medicamento. Muitas vezes, é suficiente essa medida, associada à correção de eventuais distúrbios hidro-eletrolíticos e interrupção dos diuréticos, para que haja remissão do quadro.

No entanto, arritmias com resposta ventricular muito elevada ou reduzida, com repercussão hemodinâmica, ou ainda aquelas que persistem, mesmo após seguidas as medidas gerais, requerem terapêutica complementar, como o uso de antiarrítmicos ou marca-passo.

A administração endovenosa de potássio é indicada sempre que houver hipocaliemia, determinando supressão de taquiarritmias supraventriculares ou ventriculares em muitos casos. Deve ser usado com cuidado, quando há alteração da função renal. Especial cautela é exigida nos pacientes com distúrbio da condução A-V, sendo essa uma contra indicação relativa ao seu uso¹⁶.

A difenilhidantoína e a xilocaína estão indicadas no tratamento de taquiarritmias ventriculares. Ambas reduzem o automatismo das fibras de Purkinje por depressão da fase 4 de despolarização diastólica e não interferem acentuadamente, com a velocidade de condução do estímulo. A difenilhidantoína melhora a condução A-V, antagonizando assim uma das ações mais marcantes da digital¹².

A amiodarona constitui alternativa no controle de extra-sístoles ventriculares e taquicardia ventricular recorrente, que não respondam adequadamente a outros antiarrítmicos. Deprimindo a condução A-V, por via endovenosa pode teoricamente potencializar a ação da digital²⁴.

A procaína e a quinidina diminuem o inotropismo e a condução A-V; logo, têm indicação limitada. O mesmo ocorre em relação ao propranolol, que é contra-indicado em insuficiência cardíaca e bloqueio A-V, apesar de, em muitas situações, mostrar-se eficaz na terapêutica de taquiarritmias decorrentes do aumento do tônus simpático, induzidas por doses excessivas de digital^{1,12}.

A cardioversão elétrica na intoxicação digitalica pode induzir a arritmias graves, de difícil controle. Seu emprego estaria restrito a situações muito específicas, como taquiarritmias de grande repercussão hemodinâmica que não cedem com os antiarrítmicos disponíveis^{2,12}.

Em relação ao bloqueio A-V de grau avançado, o implante de marca-passo de demanda transitório é a medida de escolha. Estaria também indicado em fibrilação atrial com baixa resposta, sobretudo quando acompanhada por sinais de baixo débito¹².

Os anticorpos específicos antiglicosídeos digitalicos vêm sendo estudados experimentalmente nos últimos anos¹. Seu uso clínico requer investigação adicional. O mesmo se verifica em relação aos antagonistas do cálcio como o

verapamil, que por abolir "in vitro" os pós-potenciais oscilatórios, poderão constituir mais uma alternativa na terapêutica das taquiarritmias digitaldependentes²².

Summary

Toxic manifestations are common in patients treated with digitalis glycosides. Many factors interact to the pharmacokinetic of these drugs, enhancing their effect. Digitalis modifies the action potential of the cardiac cells and produces disturbances in the impulse formation and conduction. The transient oscillations in diastolic membrane potential are the most important mechanisms of the digitalis induced arrhythmias. The increased automaticity and depressed conduction velocity due to toxic doses result in supra ventricular and ventricular tachyarrhythmias and atrio-ventricular conduction abnormalities. Early diagnosis, prompt: drug withdrawal and electrolyte disturbances correction lead to the therapeutic success. The knowledge of the pharmacodynamic and the electrophysiologic action of digitalis and also the serum level determination and the loading doses suppression have reduced the incidence of toxic effects.

Referências

1. Smith, T. W.; Braunwald, E. - The management of heart failure. Digitalis Glycosides. In: Braunwald, E. - Heart Disease. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1980, vol. 1, p. 515.
2. Beller, G. A.; Smith, T. W.; Abelman, W. H.; Haber, E.; Hood, W. B. - Digitalis intoxication: A prospective clinical study with serum level correlations. N. Engl. J. Med. 284: 989, 1971.
3. Bresnahan, J. F.; Vliestra, R. E. - Digitalis Glycosides. Mayo Clin. Proc. 54: 675, 1979.
4. Vanagt, E. J.; Wellens. - The electrocardiogram in digitalis intoxication. In: Wellens, H. J. J.; Kulbertus, H. E. - What's New in Electrocardiography Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, 1981, p. 315.
5. Seller, R. H.; Congiano, J.; Kim, K. E.; Mendelsohn, S.; Brest, A. N.; Swartz, C. - Digitalis toxicity and hipomagnesemia. Am. Heart J. 79: 57, 1970.
6. Spann, J. F.; Hurst, J. W. - The recognition and management of heart failure. In: Hurst, J. W. - The Heart - 5th edition, McGraw-Hill Book Company. New York, 1981, p. 407.
7. Bussey, H. I. - The influence of quinidine and other agents on digitalis glycosides. Am. Heart J. 104: 289 1982.
8. Hager, W. D.; Fenster, P.; Mayersohn, M.; Perrier, D. Graves, P.; Marcus, F.; Goldmann, S. - Digoxinquinidine interaction. N. Engl. J. Med. 300: 138, 1979.
9. Fenster, P. E.; Powel, J. R.; Graves, P. E.; Conrad, K. A.; Hager, W. D.; Goldmann, S.; Marcus, F. - Dig- toxin-quinidine interaction: pharmacokinetic evaluation. Ann. Intern. Med. 93: 698, 1980.
10. Lang, R.; Klein, H. D.; Weiss, E.; Libhaber, C.; Kaplinasky, E. - Effect of verapamil in blood level and renal clearance of digoxin. Circulation 62 (4). III-83, 1980.
11. Moysey, J. O.; Jaggarao, N. S. V.; Grundy, E. N.; Chamberlain, D. A. - Amiodarone increases plasmadigoxin concentrations. Br. Med. J. 282.. 272, 1981.
12. Marcus, F.; Emy, G. A. - Intoxicación digitalica. In: Mason, D. T. - Emergencias Cardíacas - Editorial Médica Panamericana, Madrid, 1982, p. 384 404.
13. Aker, T.; Brody, T. M. - The role of Na+, K+ -ATPase in the inotropic action of digitalis. Pharmacol. Rev. 29: 187 1977.

14. Horackova, M.; Vassori, G. - Sodium-Calcium exchange in regulation of cardiac contractility. *J. Gen. Physiol.* 73: 403, 1979.
15. Nobel, D. - Mechanism of action of therapeutic levels of cardiac glycosides. *Cardiovasc. Res.* 14: 495, 1980.
16. Schwartz, A. - Is the cell membrane Na⁺, K⁺ -ATPase enzyme system the pharmacological receptor for digitalis? *Circ. Res.* 39: 2, 1976.
17. Movsesian, M. A. - Calcium physiology in smooth muscle. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 25: 211, 1982.
18. Reuter, H. - Exchange of calcium ions in the mammalian myocardium, mechanisms and physiological significance. *Circ. Res.* 34: 599, 1974.
19. Fisch, C.; Zipes, D.; Noble, R. J. - Digitalis toxicity. Mechanism and recognition. In: Yu, P. N. & Goodwin, J. F. - *Progress in Cardiology*. Lea & Fabiger, Philadelphia, 1975, vol. 4. p. 37-70.
20. Ferrier, G. R. - Digitalis arrhythmias. Role of oscillatory afterpotentials. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 19: 450, 1977.
21. El-Sherif, N. - The ventricular premature complex: Mechanism and significance. In: Mandel, W. J. - *Cardiac Arrhythmias: their Mechanism, Diagnosis and Management* - J. B. Lippincot Company. Philadelphia, 1980, p. 288.
22. Tse, W. W.; Hen, J. - Effect of manganese chloride and verapamil on automaticity of digitalized Purkinje fibers. *Am. J. Cardiol.* 36: 50, 1975.
23. Marriot, H. J. L.; Conover, N. H. B - Digitalis dysrhythmias. In: *Advanced Concepts in Arrhythmias*. The C. Mosby Company, ST. Louis, 1983, p. 324.
24. Marcus, F.; Fontaine, G. H.; Franck, R.; Grosogeat, Y. - Clinical, pharmacology and therapeutic applications of the antiarrhythmic agent, amiodarone. *Am Heart J.* 101: 480, 1981.