

DIALISIS PERITONEAL Y DIURESIS FORZADA
EN EL TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION POR GLUTETHIMIDA

Bernardo Rodríguez-Iturbe*, Rafael García*, George D. Webster**
y Lírmo Rubio*

RESUMEN

La efectividad de la diálisis peritoneal y diuresis forzada en el tratamiento de la intoxicación de Glutethimida, fueron evaluadas mediante estudios experimentales en conejos y estudios clínicos en dos pacientes. Estudios experimentales demostraron que variaciones del pH, osmolaridad y contenido de proteína del dialisado peritoneal no ofrecen ninguna ventaja sobre el dialisado peritoneal standard en la depuración peritoneal de Glutethimida. Sin embargo, una mejoría evidente en la eficiencia de la extracción peritoneal de Glutethimida fue obtenida cuando la velocidad de la diálisis peritoneal fue aumentada por medio del acortamiento del tiempo de equilibrio a 15 minutos. Estudios con diuresis osmótica forzada confirmaron que la concentración urinaria de Glutethimida es prácticamente independiente del flujo urinario, por lo tanto, su depuración renal se incrementa significativamente durante la poliuria forzada. Con el empleo de tratamiento combinado (poliuria forzada + diálisis peritoneal), se obtuvo una remoción de Glutethimida de 10% de la dosis administrada.

* Servicio de Nefrología, Hospital Universitario, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

** Renal Section, Department of Medicine, Graduate Hospital, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pa. U.S.A. Dirección actual: American Board of Internal Medicine, 3930 Chesnut St., Phila, Pa. U.S.A.

A pesar de que este valor es solo 15-20% de los valores reportados con hemodiálisis, estimamos que los estudios presentados sugieren que la combinación de diálisis peritoneal y diuresis forzada pueden utilizarse en circunstancias de no disponer de hemodiálisis.

INTRODUCCION

La intoxicación por Glutethimida (Doriden[®]) es una emergencia médica que se presenta con alguna frecuencia. Sin embargo, no está claro todavía cual debe ser el tratamiento de elección para pacientes que presenten este envenenamiento (26), en efecto, es por los momentos controversial si la hemodiálisis ofrece ventajas sobre el tratamiento exclusivamente conservador (3, 8, 9, 17, 26). Por ello, gran variedad de técnicas para la remoción de la droga del organismo son objeto de intenso estudio (26). Diálisis peritoneal y diuresis forzada fueron inicialmente reportadas como inútiles (1, 13, 18), pero trabajos posteriores sugieren la posibilidad de que sean beneficiosas (11, 14, 20). Nos parece que este procedimiento es especialmente útil, cuando otras técnicas que se han utilizado más recientemente para el tratamiento de esta intoxicación, no sean disponibles.

Los estudios clínicos y experimentales presentes, se realizaron a objeto de evaluar cuantitativamente los beneficios potenciales de la diálisis peritoneal y diuresis osmótica forzada en la intoxicación por Glutethimida. Nuestros resultados indican que la extracción de la droga por diálisis peritoneal es fundamentalmente una función de la velocidad del intercambio de dialisado y que la eficiencia de este procedimiento puede aumentarse en forma significativa acortando el tiempo de equilibrio del líquido de diálisis. La relación orina/plasma de las concentraciones de Glutethimida se mantiene constante en un rango muy amplio de flujo urinario, de manera que la depuración de la droga varía directamente con el volumen/min de orina.

Con el uso combinado de ambas modalidades de tratamiento una remoción significativa de la droga puede conseguirse en un período prolongado de tiempo.

MATERIAL Y METODOS

Los estudios experimentales se realizaron en conejos blancos machos de un peso variable entre 2,4 a 3,8 kg. La Glutethimida se administró por vía intravenosa como una solución al 70% de polvo de la droga (cortesmente suministrada por el Dr. Shepbard de la Fundación CIBA), disuelta en polietilenglicol. La droga se administró a razón de 0,2 ml/min hasta com-

pletar una dosis de 150 mg/kg. Esta dosis fué uniformemente seguida de narcosis profunda de una duración de más de 4 horas y niveles sanguíneos promedio de Glutethimida de 7,8 mg/100 ml a los 15 minutos del final de la infusión. En humanos esta concentración representaría una intoxicación severa.

En 7 conejos se indujo diuresis osmótica por medio de la infusión intravenosa de solución de manitol al 2,5% a 1,0 - 3,0 ml/min. En 3 animales se administró además una dosis inicial de 1 g de manitol antes de la infusión.

Los conejos fueron cateterizados al comienzo del experimento a objeto de obtener colecciones urinarias completas. Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por punción cardíaca directa.

Colecciones de orina y muestras de sangre fueron obtenidas cada hora, a excepción de los estudios de equilibrio con dialisado en las cuales las muestras de sangre fueron tomadas cada 30 minutos.

En los estudios de diálisis peritoneal, el cateter de diálisis se colocó quirúrgicamente a través de una incisión mínima en la parte lateral y superior de la pared abdominal. Alrededor del cateter se colocó una sutura en bolsa de tabaco lo cual evitó cualquier filtración alrededor del cateter. Se utilizó un volumen de dialisado de 200 ml que fué retirado del abdomen en el tiempo requerido, por aspiración suave. El tiempo promedio para la entrada de dialisado fueron 5 minutos y para la salida 10 minutos. Más del 90% del volumen original fué recobrado en todos los experimentos.

Las posibles ventajas de soluciones de diálisis de composición variable fueron evaluadas mediante el estudio de la velocidad y grado de su equilibrio con la concentración plasmática de la droga. Se estudiaron las siguientes soluciones:

a) Solución comercial standard de diálisis peritoneal (IMPERSONAL[®]), de pH 5,4 y osmolaridad de 322 mOsm/kg.

b) Solución hipertónica, preparada añadiendo 55 g de glucosa por litro a la solución (a). La solución resultante (7% glucosa) tiene una osmolaridad de 596 mOsm/kg.

c) Solución alcalina, preparada añadiendo bicarbonato de Sodio a la solución (a) hasta conseguir un pH de 7,94. La osmolaridad = 406 mOsm/kg.

d) Solución proteica, preparada añadiendo albúmina de huevo a la solu-

ción (a) en concentración de 5 g/100 ml. El pH resultante es 5,12 y la osmolaridad 406 mOsm/kg.

Después de la administración de la droga se esperó 1 hora para asegurar equilibrio tisular y después de este tiempo, las soluciones de diálisis se introdujeron en la cavidad abdominal y se dejaron por períodos de 2 horas. Muestras de dialisado fueron obtenidas cada 15 minutos y muestras de sangre cada 30 minutos. Al final de las 2 horas la solución fué extraída en su totalidad y reemplazada por dialisado de otro tipo. Se realizaron estudios al azar en 22 animales. Concentraciones de Glutethimida orina/plasma (O/P) y dialisado/plasma (D/P) fueron calculadas utilizando las concentraciones plasmáticas de Glutethimida obtenidas ó extrapoladas al punto medio del período de recolección de orina ó dialisado.

Determinaciones de Glutethimida en sangre, orina y dialisado fueron realizadas por el método de Goldbaum (16). La recuperación de la droga añadida al plasma, orina y soluciones acuosas fué de 98% (SEM \pm 2,2%).

Durante el curso de estos estudios se presentaron 2 pacientes con intoxicación por Glutethimida. El resumen clínico de dichos pacientes se dá a continuación.

Paciente M.R.— Paciente de sexo femenino de 54 años que se admite al Hospital 2 horas después de la ingestión de 10 - 12 g de Doriden^R. La paciente ingresa en estado de coma con arreflexia total. Tensión arterial 98/60. Respiración superficial e irregular a 18 resp/min. La concentración de Glutethimida fué de 3,6 mg/100 ml. Se realiza lavado gástrico, se coloca tubo endotraqueal y se comienza respiración asistida. La diuresis forzada se comenzó con una dosis de 12,5 g de manitol seguida de una infusión de manitol al 5% en solución glucosada a una velocidad de 200 ml/hr. La concentración de manitol fué posteriormente reducida a 2,5%. Debido a dificultades técnicas, la velocidad de infusión de la solución de manitol varió considerablemente lo cual resultó en gran variación del volumen urinario que osciló entre 50 - 150 ml/hr. El paciente comenzó a responder a estímulos dolorosos a las 14 horas, pero no estuvo consciente hasta las 50 horas. El curso clínico fué complicado por la aparición de edema agudo pulmonar que necesitó la eliminación de las soluciones endovenosas después de 40 horas y por neumonía que respondió a tratamiento antibiótico apropiado.

Paciente N.S.— Paciente de 37 años, sexo femenino que ingirió 10 - 15 g de Doriden^R y cantidades desconocidas de Clorpromazina, 3 horas antes de su admisión al Hospital. A su ingreso se apreció coma profundo con arreflexia total. Tensión arterial 85/60. Existía respiración espontánea.

Las concentraciones sanguíneas iniciales de Glutethimida fueron de 3,4 mg/100 ml. Inmediatamente se realizaron lavado gástrico y traqueotomía. La tensión arterial fué mantenida con vasopresores. La paciente recibió una dosis inicial de 25 g de manitol seguida de una infusión continúa de manitol al 2,5% a razón de 150 ml/hr. Se comenzó diálisis peritoneal con Impersol 1,5%. Cada intercambio fué de 2000 ml y el tiempo de equilibrio variable entre 5 min y 60 min. El tiempo promedio de entrada y salida de dialisado fué de 20 minutos. Se tomaron muestras de sangre en la mitad de cada período de equilibrio.

Aún cuando la diálisis se mantuvo por 40 horas, determinaciones químicas se realizaron solamente durante las primeras 9 horas. La paciente presentó una mejoría progresiva con el retorno total de su estado de conciencia a las 48 horas después de su admisión. La presencia de depresión psicótica necesitó una hospitalización psiquiátrica prolongada.

RESULTADOS

1) **Ultrafiltrabilidad de Glutethimida en sangre.** Se añadió Glutethimida a suero obtenido de 3 conejos para obtener concentraciones de 2,5 mg/100 ml. La ultrafiltración fué efectuada a través de celofán mediante la aplicación de presión negativa hasta reducir el volumen original al 50%. Se hicieron determinaciones de Glutethimida en el ultrafiltrado. Las concentraciones de la droga en el ultrafiltrado fueron de 35% del nivel sérico total. Este grado de unión con las proteínas séricas es casi similar a valores obtenidos en humanos (4, 17).

2) **Concentraciones plasmáticas.** Las concentraciones iniciales variaron entre 5,2 - 10,4 mg/100 ml (promedio 7,8 mg/100 ml) en los estudios experimentales. Los niveles plasmáticos tienden a presentar una caída brusca inicialmente, observándose además grandes cambios en los niveles plasmáticos de la droga, al igual que lo que se ha reportado en intoxicación humana (8) y que probablemente represente liberación irregular de depósitos en tejidos grasos.

Las curvas de desaparición de las concentraciones sanguíneas fueron analizadas para estimar la eficacia relativa de las diferentes modalidades de tratamiento. Sin embargo, el alto error standard mencionado antes, enmascara cualquier diferencia entre las pendientes observadas en los diferentes grupos de tratamiento.

3) **Relación D/P.** La relación D/P de las concentraciones de Glutethimi-

da a diferentes períodos de equilibrio con las diferentes soluciones de diálisis, se demuestran en la figura 1.

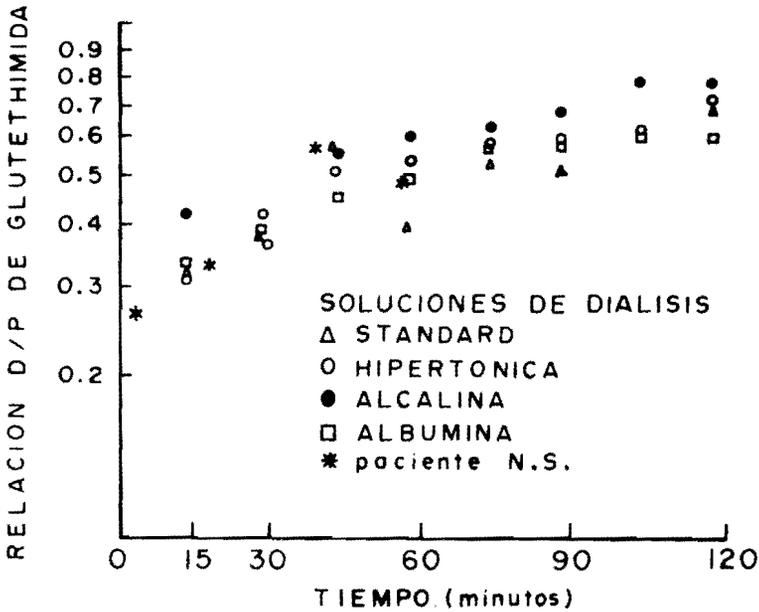


Fig. 1. - Equilibrio de las soluciones de diálisis con plasma con respecto al tiempo. Cada punto representa el promedio de por lo menos 4 determinaciones en 4 conejos. Las diferencias entre las soluciones de diálisis experimentales y la solución standard no son de significación estadística. Se incluyen también valores obtenidos en el estudio clínico.

A pesar de que la solución alcalina presenta relaciones D/P aparentemente más altas, las diferencias observadas no son de significación estadística. El equilibrio inicial fué rápido, pues los valores promedio después de 45 min son más de 75% de los valores observados en 2 horas. El hecho de que la relación D/P fué mayor que la fracción ultrafiltrable medida, puede bien ser explicado por paso de proteínas al líquido de diálisis.

En la Figura 1 se incluyen los valores obtenidos en la paciente N.S. Cada punto representa el promedio de 3 - 4 valores. Puede verse que la rata de equilibrio en la paciente fué similar a los valores experimentales a cualquier intervalo de tiempo.

4) **Depuración peritoneal.** Depuración peritoneal (DV/P) obtenida en la paciente N.S. se demuestra en la figura 2, en relación a la velocidad de

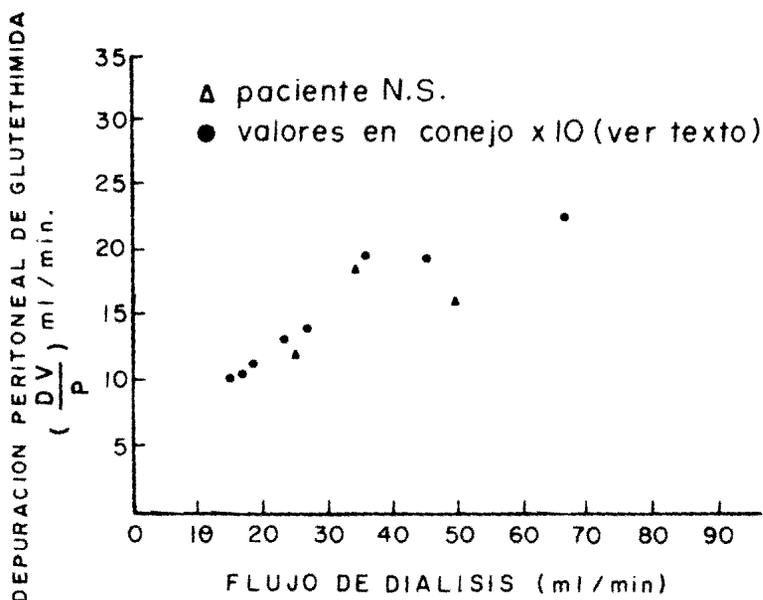


Fig. 2.— Depuración peritoneal de Glutetimidida en los estudios clínicos y experimentales en relación al flujo de diálisis. Los valores de los conejos se expresan multiplicados por 10 a objeto de corregir diferencias en el volumen de dialisado (ver texto). Cada punto representa el promedio de 3-4 períodos de colección.

la diálisis en ml/min. La depuración peritoneal varió entre 12,5 ml/min a 30,2 ml/min y los valores más altos corresponden a tiempo de equilibrio de 5 minutos. Es evidente que puede aumentarse la depuración 2 - 3 veces acelerando los intercambios.

En la Figura 2 se incluyen también, a objeto de permitir comparación, las depuraciones calculadas de la relación D/P de los conejos y multiplicado por 10 a objeto de corregir la diferencia de volumen de dialisado (2000 ml en los pacientes versus 200 ml en el animal experimental). De nuevo puede apreciarse la gran similitud entre los resultados clínicos y experimentales.

Durante las primeras 9 horas de diálisis, un total de 177 mg de Glutetimidida (20 mg/hr) pudo recobrase en el dialisado.

5) **Diuresis osmótica forzada.** La diuresis fué inducida en los conejos con manitol (ver Material y Métodos) y se obtuvo un flujo urinario promedio de 1,57 ml/min con un rango de 0,5 - 2,6 ml/min. Determinaciones de la relación O/P de concentraciones de Glutetimidida en 7 animales con

diuresis forzada fueron comparadas con los obtenidos en 5 controles no diuréticos.

Los resultados se recogen en la Figura 3. En flujos urinarios hasta 100 veces los obtenidos en estudios control se apreció solamente una disminución muy ligera de la relación O/P. Con flujos urinarios por encima de 0,5 ml/min la concentración urinaria de Glutethimida parece ser independiente del flujo urinario. Es obvio, por lo tanto que la depuración urinaria (DV/P) de Glutethimida está directamente relacionada al flujo urinario. Depuraciones urinarias variaron desde 0,5 ml/min (a flujos urinarios de menos de 1,0 ml/min), hasta más de 3,0 ml/min (con flujos urinarios de más de 3,0 ml/min).

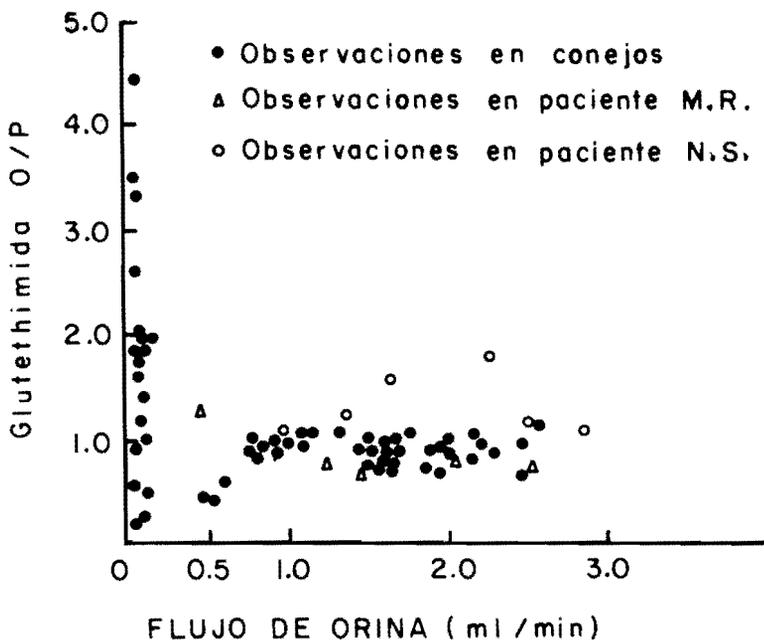


Fig. 3.— Relación orina/plasma de las concentraciones de Glutethimida con respecto al flujo urinario en los estudios clínicos y experimentales.

La Figura 3 demuestra además, los resultados de la relación O/P obtenida en ambos pacientes estudiados. Al igual que en el animal experimental, se aprecia una independencia de dichos valores con el volumen/minuto de orina.

Las relaciones entre depuración urinaria y flujo de orina se ilustra bien en el paciente M.R. (Figura 4) cuyo volumen de orina/tiempo experimentó

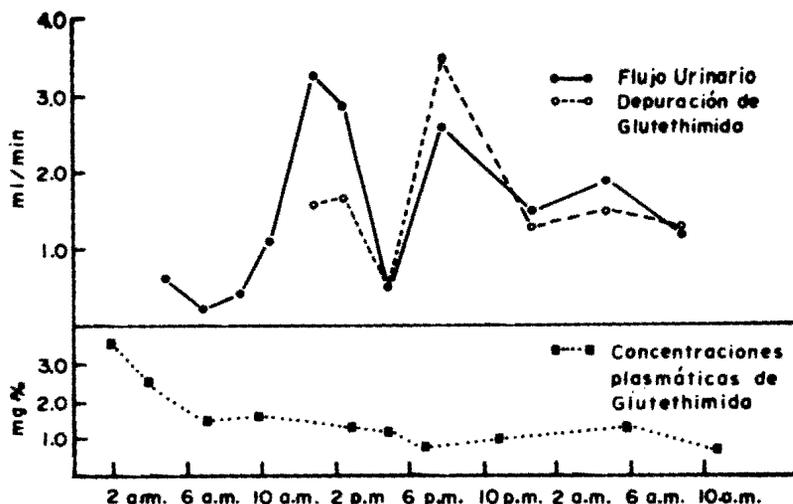


Fig. 4.— Relación entre la depuración urinaria de Glutethimida y flujo urinario en el paciente M.R. Se muestran igualmente las concentraciones séricas.

gran variabilidad debido a dificultades en mantener constante la infusión de manitol.

El total de Glutethimida recobrada en la orina de N.S. fué de 25 mg en 7 horas (3,5 mg/hr). En M.R. se eliminaron 27 mg en 9 horas. En ambos pacientes estas determinaciones fueron comenzadas varias horas después del ingreso y cuando las concentraciones sanguíneas habían disminuído significativamente.

6) Eficacia relativa del tratamiento experimental. Se compararon los resultados obtenidos con diálisis peritoneal y diuresis osmótica, separadamente y en combinación, con los controles no tratados con respecto al porcentaje de la dosis administrada de la droga eliminada en 6 horas. La diálisis peritoneal fué realizada con solución standard puesto que no pudo demostrarse ventaja alguna en las relaciones D/P con el uso de las demás soluciones. Por razones de orden práctico, se seleccionó un tiempo de equilibrio de 30 minutos.

Los valores presentados en la Tabla I y gráficamente en la Figura 5, demuestran que tanto la diuresis osmótica como la diálisis peritoneal incrementan significativamente ($p < .001$) el porcentaje de eliminación de la droga. También es aparente que la diálisis peritoneal fué más efectiva que la diuresis forzada ($p < .001$). Aún cuando la combinación de ambos tratamientos parece ofrecer ventajas sobre cada modalidad aislada,

TABLA I

EXTRACCION DE GLUTETHIMIDA EN 6 HORAS DE TRATAMIENTO EXPERIMENTAL

Tratamiento	Nº de Conejos	Flujo promedio (ml/min)	Orina % Extraído ± SD	Dialisis % Extraído ± SD	Total % Extraído ± SD
A. Control	9	0,11	0,45 ± 0,48		0,45 ± 0,48
B. Poliuria Forzada	7	1,57	2,67 ± 0,85		2,67 ± 0,85
C. Diálisis Peritoneal	4	0,08	0,72 ± 0,18	5,24 ± 0,91	5,96 ± 0,55
D. Diálisis Peritoneal + Poliuria Forzada	5	2,11	4,10 ± 0,79	5,70 ± 3,46	9,80 ± 4,11

B - A p < .001

C - B p < .001

D - C p < .1

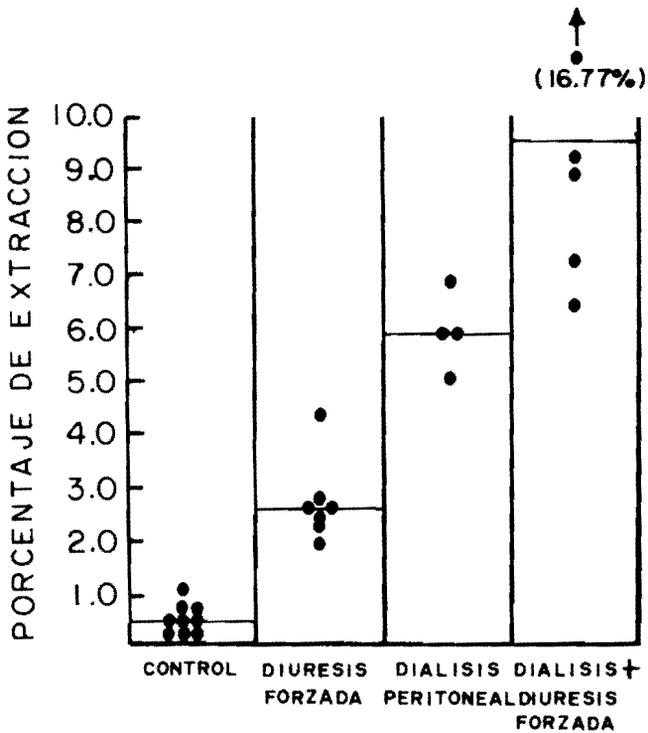


Fig. 5.— Comparación de la eficacia relativa de los grupos de tratamiento, evaluada por la extracción de una dosis conocida en 6 horas. Las líneas continuas demuestran los valores promedio.

ésto no pudo demostrarse estadísticamente ($p < .1$) debido a la variabilidad de los valores en el grupo combinado. Como puede verse en la Tabla I, la excreción urinaria de Glutethimida en el grupo tratado con terapia doble fué mayor que la observada en el grupo con diuresis osmótica debido a que un grado mayor de diuresis fué obtenida en el grupo de tratamiento combinado.

DISCUSION

Los estudios experimentales y clínicos realizados con solución de diálisis peritoneal comercial demuestran una relación D/P de Glutethimida que se aproxima a 60% a los 45 minutos de equilibrio. Esto ha resultado en concentraciones de la droga en el dialisado de alrededor de 1,0 mg/100 ml lo cual no es diferente de concentraciones en dialisado reportados por Frey (14) y Barbour (1) quienes usaron largos períodos de equilibrio. De mayor importancia es, sin embargo, la evidencia encontrada de que períodos de equilibrio cortos e intercambios más frecuentes incrementan significativamente la rata total de remoción de la droga. En efecto, la depuración peritoneal fué incrementada en más de 50% con el uso de tiempos de equilibrio de 20 minutos ó menos, por encima de los resultados obtenidos con los tiempos de equilibrio de 60 minutos de uso clínico rutinario.

Los estudios en el paciente N.S. fueron realizados con varios tiempos de equilibrio, sin embargo, la mayoría de los tiempos fueron cortos. El promedio de remoción de la droga fué de 20 mg/hr, lo cual se compara favorablemente con el valor de 13,5 mg/hr reportado por Demythenaere (11) y con 10 mg/hr reportado por Frey (14).

Bajo circunstancias ordinarias, la excreción urinaria de Glutethimida es pobre y después de dosis terapéuticas habituales, menos de 2% es eliminado sin transformaciones en la orina. Se ha reportado igualmente que la excreción de Glutethimida en la orina es dependiente del flujo urinario en el hombre (4, 11, 14). Nuestros estudios nos permiten conclusiones definitivas sobre la explicación del aumento de la depuración con los incrementos del flujo urinario. Sin embargo, si se asume una filtración glomerular constante en los conejos de 8 ml/min (2) y un 60% de unión de la droga a las proteínas plasmáticas del conejo, es posible calcular en forma aproximada que el flujo urinario obtenido por diuresis osmótica alcanzó casi un 50% de la filtración glomerular y la depuración de Glutethimida llegó a casi 100% de la carga de filtración. Por supuesto, si el manitol produjo aumentos en la filtración glomerular, el estimado anterior es muy alto. De cualquier forma, nuestras observaciones son compatibles con la hipótesis de que la droga es filtrada y posteriormente la gran mayoría experimenta reabsorción tubular. El aumento de la eliminación urinaria

con diuresis osmótica representaría disminución de la reabsorción tubular.

Estudios en perros (21) han demostrado que la diuresis salina se asocia con incrementos en la depuración de Glutethimida y que una excreción fraccional de casi 0,3 se encontró con flujos urinarios de alrededor de 20 ml/min. De nuestros experimentos podría asumirse que valores más altos en flujo urinario que los obtenidos en nuestros pacientes se asociarían con incrementos mayores en depuración de la droga. Sin embargo, flujos urinarios que representen una fracción tan alta del filtrado glomerular como los obtenidos en los conejos, no pueden obtenerse en el hombre. De todas formas, la rata de excreción observada en nuestros pacientes de 3 - 3,5 mg/hr con una diuresis moderada, representa una cantidad significativa si se mantiene por largos períodos de tiempo.

El uso combinado de diálisis peritoneal y diuresis osmótica en los estudios experimentales resultaron en la remoción de 10% de la dosis administrada en 6 horas. Las observaciones en pacientes sugieren que depuraciones combinadas (peritoneal + urinaria) de más de 20 ml/min ó remoción de cerca de 25 mg/hr pueden obtenerse con terapia combinada. Estos valores son, sin embargo, solamente 15 - 20% de los reportados con hemodiálisis, de forma que para obtenerse resultados comparables, ambas modalidades de tratamiento deben mantenerse por largos períodos de tiempo.

El tratamiento de la intoxicación aguda con Glutethimida es controversial. Una gran variedad de nuevos métodos de remoción de la droga han sido ensayados experimentalmente; en efecto, el uso de carbón activado en asociación a hemodiálisis (6, 7, 10, 12) y hemoperfusión con resina de amberlita (22) han demostrado su efectividad. Igualmente se ha utilizado, con buenos resultados, la hemoperfusión con carbón activado recubierto con solución de hidrogel acrílico, tanto experimentalmente (25), como en humanos (15, 24). Más recientemente, se ha utilizado una resina macroreticular, XAD-4, la cual tiene la capacidad de absorber específicamente las drogas solubles en lípidos (23). Sin embargo, el uso de estos procedimientos como tratamientos únicos en la intoxicación por Glutethimida, no se ha generalizado. Si bien un número importante de casos pueden mejorar con tratamiento conservador (8, 9), el uso de hemodiálisis disminuye la mortalidad de 50% a 18% en casos de intoxicación severa (26). Además, el uso temprano de hemodiálisis acorta significativamente la duración del coma (3, 5, 19, 20, 23), y parece lógico asumir que la morbilidad asociada con coma prolongado parece ser también substancialmente reducida. Por ello, compartimos el punto de vista de otros en el sentido de que pacientes con intoxicación severa y coma profundo deben recibir el beneficio de medidas que aumenten la excreción de la droga, además de cuidados óptimos de tipo general. La hemodiálisis es, por los momentos, el método

de mayor aceptación general para la remoción de Glutethimida. Los estudios presentados sugieren que la combinación de diálisis peritoneal y diuresis forzada pueden utilizarse en circunstancias de no disponer de hemodiálisis o como terapia adicional a la hemodiálisis en casos ocasionales.

ABSTRACT

Peritoneal dialysis and forced diuresis in the treatment of Glutethimide intoxication. *Rodríguez-Iturbe B., García R., Webster G.D., Rubio L. (Servicio de Nefrología, Hospital Universitario, Universidad del Zulia, Apartado Postal Central N° 1430, Maracaibo - Venezuela). Invest Clín 19(3): 87-101, 1978.* - The efficacy of peritoneal dialysis and forced osmotic diuresis, alone and in combination, in the treatment of Glutethimide intoxication was evaluated experimentally in rabbits and clinically in 2 patients. Experimental studies showed that change in dialysate pH, osmolarity and protein content offered no advantage over standard, commercially available peritoneal dialysate on peritoneal Glutethimide clearance. However, increased peritoneal extraction of Glutethimide was obtained by increasing dialysis velocity by shortening of equilibrium time to 15 minutes. Studies on osmotic diuresis confirm that urinary Glutethimide concentration is independent of urinary flow, thus renal clearance of this drug is significantly increased by forced polyuria. With the use of combined treatment (forced polyuria + peritoneal dialysis) a mean removal of 10% of a given Glutethimide dose was achieved. Despite the fact that this value is only 15% - 20% of those reported with hemodialysis, we feel that prolonged use of peritoneal dialysis and osmotic diuresis may be of value when hemodialysis is not available or perhaps as an additional modality of treatment.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BARBOUR GH: Peritoneal dialysis in the management of dialysable poisons. *Clin. Res* 8: 114, 1960.
- 2- BROD J, SIROTA JH: Effect of emotional disturbance on water diuresis and renal flow in the rabbit. *Am J Physiol* 157: 31-38, 1949.
- 3- CAPLAN HL: Recovery in severe Glutethimide intoxication. Hemodialysis re-evaluated. *JAMA* 208: 837-839, 1969.
- 4- CURRY SH, RIDDALL JS, GORDON MB, SIMPSON P, BINNS TB, RONDEL RK, McMARTIN C: Disposition of Glutethimide in man. *Clin Pharm Ther* 12: 849-857, 1971.

- 5- CHANDLER BF, MERONEY WH, CZARNECKI SW, HERMAN RH, CHELTIN MD, GOLDBAUM LR, HERDON EG: Artificial hemodialysis in management of Glutethimide intoxication. JAMA 170: 914-917, 1959.
- 6- CHANG TMS: Artificial cells. Springfield, 111. Charles C. Thomas, 1972.
- 7- CHANG TMS, COFFEY J, LISTER C, STARK A, TAROY E: Metaqualone, Methypylon, and Glutethimide clearance by the ACAC Microcapsule Artificial Kidney: In vitro and in patients with acute intoxication. Trans Amer Soc Artif Int Organs XIX: 87-91, 1973.
- 8- CHAZAN JA, COHEN JJ: The clinical spectrum of Glutethimide intoxication. Hemodialysis re-evaluated. JAMA 208: 837-839, 1969.
- 9- CHAZAN JA, GARELLA S: Glutethimide intoxication: A prospective study of 70 patients treated conservatively without hemodialysis. Arch Intern Med 128: 215-219, 1971.
- 10- DECKER WJ, COMBS HF, TREUTING JJ, BANEY R: Dialysis of drugs against activated charcoal. Toxicol Appl Pharmacol 18: 575, 1971.
- 11- DeMYTTENAERE M, SCHOENFELD L, MAHER JF: Treatment of Glutethimide poisoning. JAMA 203: 885-887, 1968.
- 12- DeMYTTENAERE MH, MAHER JF, SCHREINER GE: Hemoperfusion through a charcoal column for Glutethimide poisoning. Trans Amer Soc Artif Int Organs 13: 190, 1967.
- 13- ELLIS KG, LEA RG, DRYSDALE RD: Peritoneal dialysis. Canad Med Assoc J 88: 928-951, 1963.
- 14- FREY WC, 3rd: Acute Glutethimide poisoning managed by peritoneal dialysis. J Maine Med Assoc 59: 3-4, 1968.
- 15- GELFAND MC, WINCHESTER JF, KNEPSHIELD JH, HANSON KM, COHAN SL, STRAUCH BS, GEOLY KL, KENNEDY AC, SCHREINER GE: Treatment of severe drug overdosage with charcoal hemoperfusion. Trans Am Soc Artif Intern Organs 23: 599-604, 1977.
- 16- GOLDBAUM LR, WILLIAMS MA, KOPPANY T: Determination of Glutethimide in biological fluids. Anal Chem 32: 81-84, 1960.