

11237
2ej
122



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Post-grado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico La Raza

*Difenilhidantoína vs Fenobarbital como Primera
Elección en el Tratamiento de las Crisis Con-
vulsivas Recurrentes en Pacientes Pediátricos
Respuesta Terapéutica y Relación con Niveles
Séricos.*

T E S I S

Que para obtener el postgrado de:
Especialista en Pediatría Médica
p r e s e n t a

Dr. Inocencio Victor Ortiz Garcia



IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1986



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.

INDICE

	<u>PAGINA</u>
1.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
2.- DEFENILHIDANTONATO DE SODIO (OFM)	3
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
4.- OBJETIVOS	7
5.- HIPOTESIS	8
6.- MATERIAL Y METODOS	9
7.- RESULTADOS	12
8.- GRAFICAS Y TABLAS	14
9.- DISCUSION	21
10.- CONCLUSIONES	24
11.- BIBLIOGRAFIA	25.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El Fenobarbital (Fb) se ha conocido como el primer agente antiepiléptico orgánico efectivo. Ejerce acción anticonvulsiva máxima a dosis menores que las requeridas para la hipnosis, limita la difusión de la actividad de las crisis y eleva el umbral de éstas, lo que ha determinado su utilidad clínica como antiepiléptico (1). Se sabe, que deprime el metabolismo aeróbico cerebral (MAC) y el flujo sanguíneo cerebral (FSC). Esta depresión del MAC que en estado de alerta puede llegar a un mínimo del 45 %, condiciona un cambio en la utilización de oxígeno del ciclo del ácido cítrico a través del ciclo de las pentosas, similar al que se observa en la hipoxia pero sin las graves consecuencias de ésta, ya que también al deprimir la producción de catecolaminas, reduce el metabolismo cerebral, mejora el flujo sanguíneo, y de esta manera disminuye la producción de radicales libres, al mismo tiempo que condiciona hipotermia al interferir los termoreguladores (2).

El fenobarbital se observa lentamente en el parenquima cerebral y requiere de 10 a 20 minutos para su efecto antiepiléptico. La vida media del fármaco es variable, calculándose entre 59 a 192 horas en el Neonato y de 72 a 96 horas en los lactantes. Grandes dosis de Fb pueden causar sedación importante, hipotensión o colapso vascular y tiene un efecto potencial sinérgico tóxico sobre la respiración y el tono vascular cuando es asociado al diazepam. En presencia de ácido valproi-

co y difenilhidantoína las concentraciones del Fb se incrementan. En contraste con otros anticonvulsivantes el Fb puede ser diluido en cualquier concentración de solución salina sin riesgo de cristalización. Cuando se administra por vía intravenosa, la dosis se ha calculado entre 1 y 3 mgs/kg/Min, recomendándose que la velocidad de infusión no sea mayor de 30 mgs por minuto ante los riesgos hemodinámicos antes referidos (3,4).

DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO (DFH)

La DFH fué sintetizada por primera vez en 1908 por Biltz, sin embargo, su actividad anticonvulsiva se descubrió hasta 1938. El descubrimiento de la DFH fué producto de una búsqueda -- entre derivados estructurales no sedantes capaces de suprimir las convulsiones por electro-shock en animales de experimentación. Fué introducida para el tratamiento sintomático de la -- epilepsia en el mismo año, y por su efecto no sedante, quedó -- establecido que los medicamentos anticonvulsivos no necesitan deteriorar la conciencia, y a diferencia del Fb, la droga es -- efectiva en algunos tipos de epilepsia del lóbulo temporal lo que estimuló la búsqueda de diferencias básicas entre los diversos trastornos convulsivos y de drogas de acción lo más -- selectivo posible (1).

Ejerce acción antiepiléptica sin causar depresión en el sistema nervioso central (SNC), es superior que el Fb en el bloqueo de la difusión cortical de las crisis focales, pero inferior -- para disminuir la actividad focal (4,5).

Previene la recurrencia de ataques tónico-clónicos generalizados hasta en el 95 % de los casos, e incluso se ha referido como primera droga de elección en el Estado Epiléptico (6,7).

Recientemente se ha estudiado el efecto de la DFH en la reanimación encefálica, demostrando ventajas sobre otras drogas en cuanto a la recuperación de la integridad neurológica a largo plazo. (2). Tiene efecto estabilizador en todas las membranas, tanto --

a nivel central como periférico, disminuye el flujo en reposo de los iones de sodio y de las corrientes del mismo ión que se desplazan durante los potenciales de acción así como la des polarización inducida químicamente (1). Demora la activación de la corriente del potasio hacia el exterior de las células nerviosas durante el potencial de acción, aumentando de esta manera el período refractario, disminuyendo así las descargas repetidas. Al igual que el Fb, disminuye el MAC hasta en un 40 %, confiriendo una mayor resistencia cerebral ante eventos hipóxicos, ya que prolonga la función normal neuronal. Además tiene acción sobre la actividad de la fosfocreatina, incrementándola inicialmente y posteriormente la disminuye. Se ha observado que mejora en forma selectiva el flujo sanguíneo en áreas lesionadas del encéfalo, siendo ésta la razón de su empleo en el tratamiento del edema cerebral (8-10).

A nivel sérico la DFH se encuentra ligada en un 90 % a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, y la fracción que se encuentra en el líquido cefalorraquídeo es similar a la plasmática. Los efectos tóxicos de la DFH como el colapso vascular y las arritmias cardíacas dependen de la dosis y de la velocidad de infusión. A diferencia del Fb es poco soluble y se cristaliza con facilidad, lo que ha condicionado controversias sobre el volumen ideal de dilución, refiriéndose que una proporción adecuada es de 4 mgs de DFH por cada ml de solución fisiológica al 0,9 % (3), aunque empleando 25 ml de solución fisiológica al 0,9 % como volumen total de -

la dilución independientemente de la dosis no ha mostrado ser diferente (11).

Cuando se emplea la vía intravenosa se recomienda que la velocidad de infusión sea de 1 a 3 mgs/kg/minuto, máximo 50 mgs por minuto con el fin de evitar en lo posible los efectos tóxicos-hemodinámicos ya referidos. La vida media del fármaco se ha estimado de 12 a 36 horas, y requiere entre 5 y 10 días para -- obtener niveles estables (13). Se ha referido que cuando se -- emplean dosis iniciales altas, entre 18 y 25 mgs por kilo de -- peso, es posible mantener niveles séricos adecuados con dosis-bajas de sostén.

La DFH esta contraindicada en pacientes con historia de hipersensibilidad a las hidantoínas, enfermedad cardíaca arteriosclerótica severa activa, bradicardia de cualquier origen y -- trastornos de la conducción como bloqueo cardíaco Grado I a III, especialmente cuando se asocia a un patrón de fibrilación -- auricular. Una de las principales indicaciones para el empleo del fármaco son las crisis convulsivas recurrentes, entendiendo por éstas, las que se presentan en 2 o más ocasiones en una hora independientemente de la etiología (6).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el tratamiento farmacológico para el control de las crisis convulsivas recurrentes (CCR), existen controversias entre el uso de fenobarbital y DFH. En el Hospital General Centro Médico La Raza, no existe un criterio uniforme para el tratamiento de las crisis convulsivas recurrentes en el paciente pediátrico.

No hay, por otro lado, estudios en nuestro medio que correlacionen la dosis inicial/nivel sérico/respuesta terapéutica — aplicados al DFH.

OBJETIVOS

Comparar la acción anticonvulsivante de la DFH con el fenobarbital en el tratamiento de las crisis convulsivas recurrentes en pacientes pediátricos.

Determinar los niveles séricos alcanzados con la dosis inicial de DFH y correlacionarlos con la respuesta terapéutica del paciente.

HIPOTESIS

HIPOTESIS DE NULIDAD (H₀)

El control de las crisis convulsivas se obtiene de igual manera con DFH que con fenobarbital y no existe relación con los niveles séricos del medicamento utilizado.

HIPOTESIS ALTERNA (H₁)

El control de las crisis convulsivas es más efectivo con DFH que con fenobarbital y hay relación con los niveles séricos.

MATERIAL Y METODOS

En un período de 4 meses, comprendido entre el 1o de julio al 31 de octubre de 1985, ingresaron al servicio de Urgencias y Terapia Intensiva de pediatría del Hospital General Centro Médico LA Raza, un total de 160 pacientes por presentar crisis convulsivas. En 139 se observó respuesta satisfactoria al manejo con diazepam o bien se determinó una causa metabólica que se corrigió conforme a la misma. Los 21 pacientes restantes presentaron crisis convulsivas recurrentes no obstante el manejo farmacológico referido y son los que se incluyen en el presente estudio. La edad fué variable oscilando entre un mes y 13 años, con una media de 3.43 años, dada la variabilidad de la edad esta también estuvo presente en el peso siendo el mínimo de 3,200 kgs y el máximo de 46 kgs, con una media de 13.04 kgs. En cuanto al sexo encontramos predominio en el masculino con 14 pacientes (66.6 %) y solamente 7 en el femenino (33.3 %).

El total de pacientes estudiados se dividió en tres grupos al azar (A,B,C) de 7 pacientes cada uno. Los pacientes de los grupos A y B recibieron una dosis inicial de Difenilhidantoinato de Sodio (DFH) de 20 mgs por kg, a una velocidad de infusión de 1 a 3 mgs por kg por minuto, máximo 50 mgs por minuto de una solución de DFH al 0.4 % en solución salina normal. Los pacientes del grupo A, 12 hrs después de la dosis inicial recibieron dosis de mantenimiento a razón de 7 mgs/kg/día, —

fraccionadas en 3 dosis para cada 8 horas sin modificar la --
velocidad de infusión.

Los pacientes del grupo B, 12 horas después de la dosis inicial
recibieron dosis de mantenimiento, a razón de 14 mgs/kg/día --
siguiendo los criterios antes referidos.

Los pacientes del grupo C, recibieron una dosis de fenobarbi- --
tal (Fb) de 10 mgs/kg/día fraccionada en tres partes cada 8 --
horas con una velocidad de infusión de 1 a 3 mgs/kg/Min, máximo
30 mgs por minuto.

Durante la administración de los medicamentos se vigiló en for-
ma estrecha la frecuencia cardíaca (FC), la tensión arterial --
(TA), y se valoró el estado neurológico en base a la Escala de
Respuesta del Centro Médico La Raza.

30 minutos después de la infusión del medicamento, se tomaron
en cada caso, 2 mililitros (ml) de muestra sanguínea en vena --
periférica, las cuales fueron centrifugadas, procesándose, al --
suero obtenido por inmunoanálisis enzimático homogéneo, cuanti-
ficándose el nivel sérico del medicamento en cada uno de ellas
con el procesador clínico SYVA y con el Espectrofotómetro --
SYVA 8 III.

Los resultados obtenidos fueron valorados estadísticamente con
el empleo de la "t" de Student para muestras pareadas e inde-
pendientes, correlación con r de Pearson, análisis de varian-
za por rango de Friedman y la prueba de probabilidad exacta de
Fisher.

De acuerdo a las normas vigentes en el Código Sanitario de los
Estados Unidos Mexicanos, título 9, artículo 188 y 193, se --

solicitó el consentimiento por escrito por parte de los - -
padres y familiares para incluirlos en el estudio.

RESULTADOS

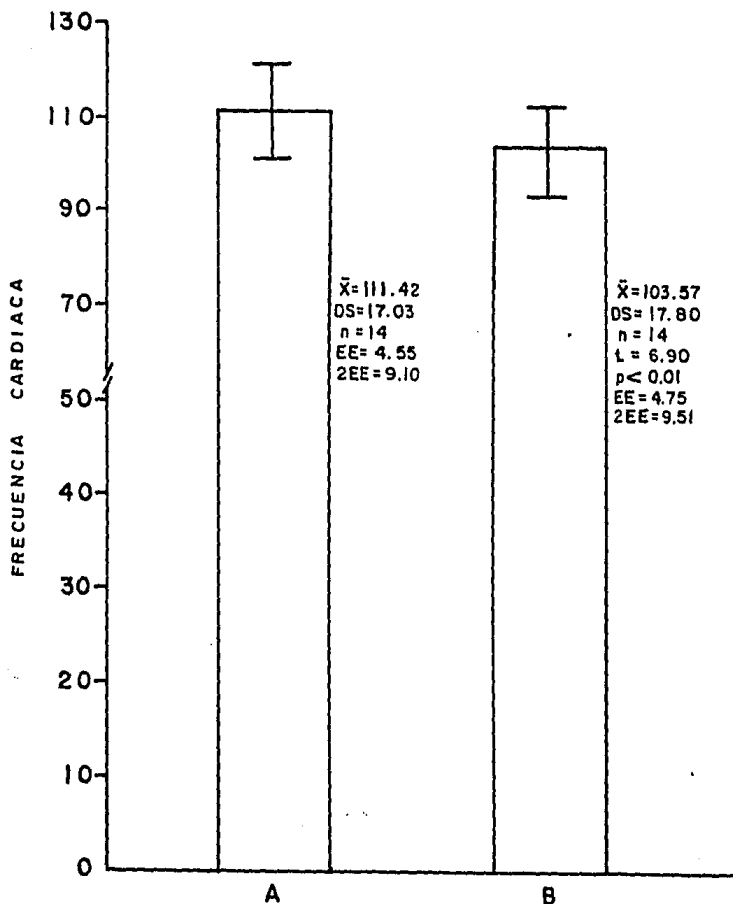
Del total de pacientes estudiados, los integrantes de los - - grupos A y B que habían recibido una dosis inicial de DFH de - 20 mgs/kg, se reunieron en uno solo (A + B) para el análisis de la respuesta clínica y del nivel sérico a los 30 minutos de la infusión del medicamento y se compararon contra el grupo de pacientes que había recibido Fb (Grupo C). En todos los casos observamos respuesta satisfactoria en cuanto al cese de las - crisis convulsivas. En cada paciente se midieron la FC y TA - previo a la difusión de los medicamentos y durante la misma. - No encontramos modificación de estos parámetros hemodinámicos con la infusión de fenobarbital, manteniéndose iguales tanto - al inicio como al finalizar ésta. Se observó que ambos parámetros se reducen en forma significativa durante la infusión de - DFH, siendo la FC media inicial de 111.42 ± 17.03 y final de - 103.57 ± 17.8 , con un valor de $t = 6.9$ y una $p < 0.01$ (Gráficas 1,2), y para la TA media inicial de 68.88 ± 14.33 y la final de 62.57 ± 12.96 , con un valor de $t = 4.08$ y una $p < 0.01$ - (Gráficas 3,4).

Al comparar la respuesta clínica en base al estado neurológico por la escala de Respuesta del Centro Médico LA Raza, observamos que a los 30 minutos de la infusión del DFH el nivel sérico medio fué de 18.91 ± 2.92 mcgs por ml, y el nivel medio de la - escala de respuestas fué de 11.6 ± 1.87 (tabla 1), no guardando correlación entre sí ($r = 0.33$, $a = 15.63$, $b = 0.21$), en tanto -

que posterior a la administración de Fb se obtuvo un nivel sérico medio de 13.29 ± 1.81 mcgs por ml con reducción de la escala de respuestas una media de 9.85 ± 2.5 (Tabla 2), guardando correlación entre sí con una r de 0.98 y una $p < 0.01$ (Gráfica 5). Al comparar la escala de respuestas entre los grupos A + B y C, no observamos diferencia ($t = 1.73$).

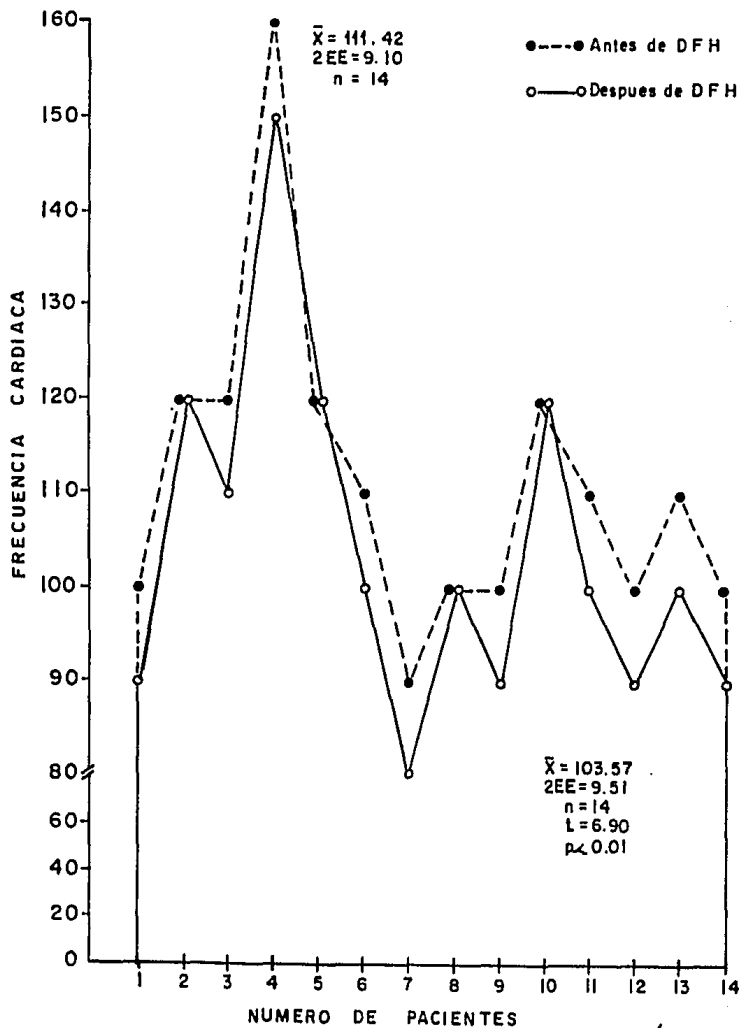
Quando quisimos comparar la evolución posterior de los pacientes separándolos en grupos A, B y C según la dosis de DFH de sostén con el mismo grupo de pacientes manejados con Fb, observamos que 3 pacientes del grupo A (DFH sostén de 7 mcg/kg), 2 del grupo C (Fb) y uno del grupo B (DFH sostén 14 mcg/kg), presentaron nuevos episodios convulsivos considerando estos resultados como fracaso terapéutico. En base a estos datos realizamos un análisis de Varianza por rango de Friedman la cual en apariencia indicaba que uno de los medicamentos había sido más eficaz que los otros ($\chi^2 = 11.88, p < 0.028$), sin embargo, al analizar los mismos resultados con la prueba de probabilidad exacta de Fisher, no encontramos diferencia (Grupo A vs Grupo B $p = 0.24$; Grupo A vs Grupo C $p = 0.36$; y Grupo B vs Grupo C $p = 0.40$).

EFFECTO DE LA INFUSION DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA.



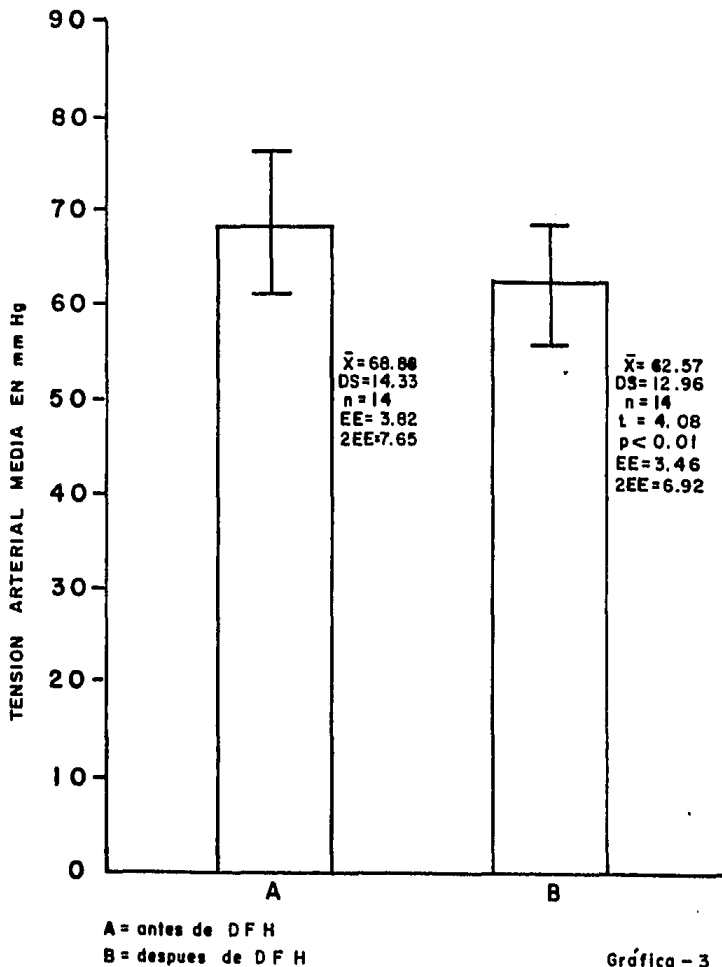
A = antes de DFH
B = despues de DFH

EFFECTO DE LA INFUSION DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA.

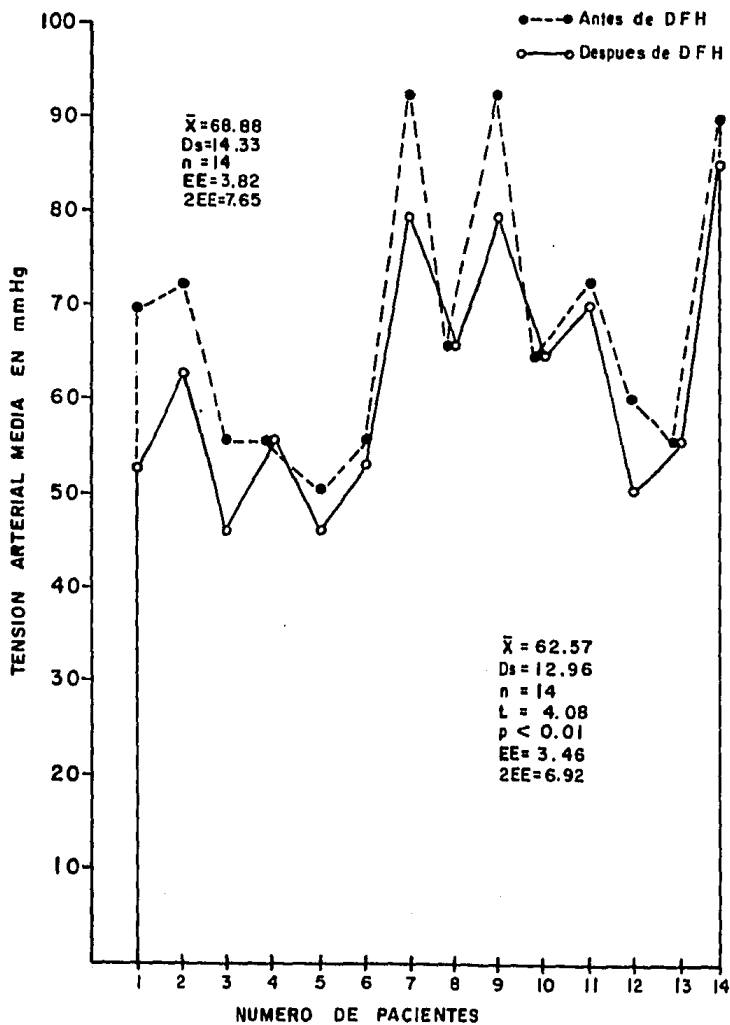


Gráfica - 2

EFFECTO DE LA INFUSION DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO SOBRE LA TENSION ARTERIAL MEDIA.



EFFECTO DE LA INFUSION DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO SOBRE LA TENSION ARTERIAL.



Gráfica - 4

T A B L A 1

NIVELES SERICOS DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO Y ESCALA DE RESPUESTAS DEL CENTRO MEDICO LA RAZA		
GRUPO A + B No. PACIENTES	NIVELES SERICOS DE DFH mg/ml	ESCALA DE RESPUESTAS (CALIFICACION)
1	15.9	15
2	19.6	12
3	16.4	10
4	19.2	10
5	19.8	12
6	21.8	11
7	25.5	10
8	15.2	13
9	24	12
10	18.1	9
11	16.1	15
12	17.7	9
13	16.3	12
14	19.2	13
	<hr/>	<hr/>
	$\bar{X} = 18.9$	$\bar{X} = 11.6$
	DS = 2.92	DS = 1.87
		$r = 0.33$
		p N.S.

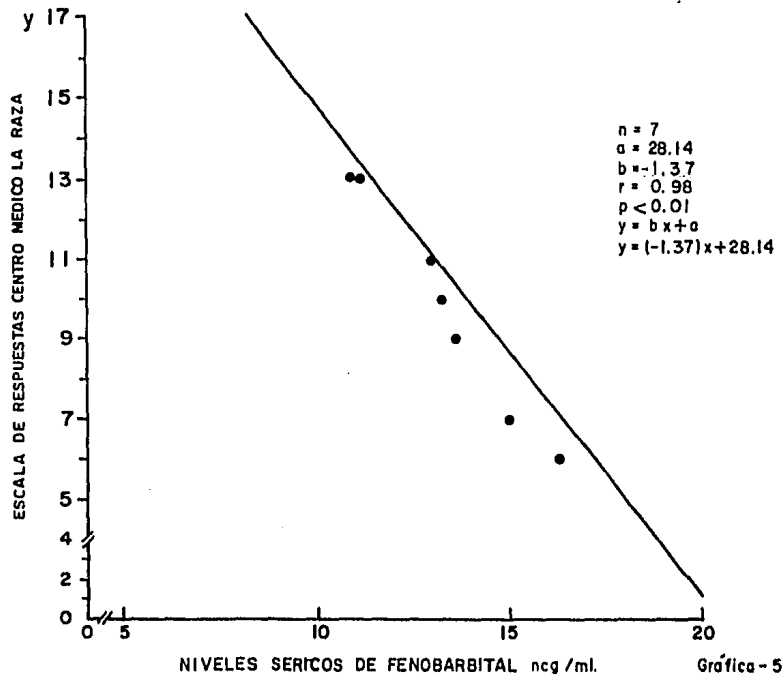
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 19 -

T A B L A 2

NIVELES SERICOS DE FENOBARBITAL Y ESCALA DE RESPUESTAS DEL CENTRO MEDICO LA RAZA		
GRUPO C	NIVELES SERICOS Fb	ESCALA DE RESPUESTAS.
No. PACIENTES	ug/ml	(CALIFICACION)
1	16.3	6
2	13	11
3	10.9	13
4	11	13
5	15	7
6	13.24	10
7	13.6	9
	<hr/>	<hr/>
	$\bar{X} = 13.29$	$\bar{X} = 9.85$
	$DS = 1.81$	$DS = 2.6$
	$R = 0.98$	
	$p = 0.01$	

CORRELACION ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE FENOBARBITAL Y EL PUNTAJE DE LA ESCALA DE RESPUESTAS LA RAZA EN UN GRUPO DE PACIENTES CON CRISIS CONVULSIVAS RECURRENTE.



DISCUSION

Se sabe que tanto el Fb como la DFH, son potentes agentes anti-epilépticos, y se han empleado en diferentes formas de crisis convulsivas incluyendo las recurrentes (1,6). Existen alguna similitud entre sus efectos farmacológicos así como amplias -- diferencias entre los mismos. Ha diferencia con el Fb, la -- acción antiépiléptica de la DFH no causa depresión del SNC -- (4,6), ambas drogas disminuyen el MAC entre un 40 y un 45 % en estado de alerta confiriendo mayor resistencia cerebral ante -- eventos hipóxicos, al mismo tiempo mejoran el flujo sanguíneo -- cerebral sobre todo a nivel de áreas lesionadas del encéfalo -- (2,8-10). Cuando se administran por vía intravenosa, cualquiera de los fármacos dependiendo de la dosis y velocidad de infusión pueden condicionar alteraciones hemodinámicas como hipotensión y arritmias cardíacas, además el Fb puede causar depresión respiratoria y sedación importante lo que no se observa con la -- DFH (3).

Conociendo que existen controversias en el tratamiento farmacológico de las crisis convulsivas recurrentes, entre el uso de -- Fb y DFH, y no contando en el Hospital General Centro Médico -- La Raza, con un criterio uniforme para el tratamiento de estas crisis en el paciente pediátrico, decidimos comparar la acción anticonvulsivante de la DFH con el Fb, correlacionando la dosis inicial con el nivel sérico y la respuesta terapéutica, en -- base con criterios clínicos, como el cese de las crisis convul

sivos, los cambios hemodinámicos durante la infusión de los medicamentos y el estado neurológico del paciente a los 30 minutos de aplicado el fármaco, al mismo tiempo que determinábamos los niveles séricos obtenidos, pretendiendo con esto determinar la existencia de diferencia entre uno y otro anticonvulsivante.

Como se ha referido ^(1,6) ambos fármacos son potentes anticonvulsivantes lo cual corroboramos ya que en todos nuestros pacientes obtuvimos desaparición de las crisis durante la infusión de cualquiera de ellos, no observamos que la infusión de Fb condicionara alteraciones en la FC, TA, ni se presentó depresión respiratoria, que se han referido ⁽³⁾ dependientemente de la dosis y velocidad de infusión, sin embargo, la FC y la TA se redujo en los pacientes que recibieron DFH no obstante que la velocidad de infusión estuvo siempre vigilada por el mismo personal paramédico, y si estas alteraciones son dependientes exclusivamente de la dosis y velocidad de infusión, serían más esperadas con el fenobarbital por la dificultad que presenta para su dilución y por lo tanto la velocidad de infusión sin rebasar los límites máximos establecidos ⁽³⁾, por lo que consideramos es posible exista en la composición del DFH algún factor condicionante de Hipotensión y Bradicardia.

Como se ha referido con anterioridad ^(4,5), posterior a la infusión de DEF no observamos deterioro del estado neurológico en ninguno de nuestros pacientes valorados por la escala de Respuestas Centro Médico La Raza, lo cual aconteció en forma significa-

tiva con los pacientes que recibieron fenobarbital, correlacionándose casi de manera perfecta el nivel sérico del fármaco alcanzado a los 30 minutos con el puntaje de la escala de Respuestas referida.

Cuando separamos al grupo de pacientes que habían recibido una dosis inicial de DFH de 20 mg/kg en dos de 7 pacientes cada uno en base a dosis sostenidas diferentes (7 mg y 14 mg/kg) para compararlos entre sí y con el grupo que recibió Fb, no observamos que la respuesta fuera diferente ya que en todos los grupos repitieron las crisis convulsivas requiriendo agregación de otro anticonvulsivante.

En base a estos resultados, en los cuales observamos que la respuesta inmediata es igual con cualquiera de los fármacos, y que en el control posterior no hay diferencia entre el empleo del Fb o DFH a dosis bajas o altas de sostenido; consideramos que con cualquiera de los métodos es posible el control parcial de las crisis convulsivas recurrentes. Sin embargo, considerando que el fenobarbital deprime el estado neurológico de los pacientes, a cambio de solo disminución de la FC y TA con la DFH, sin que estos cambios hemodinámicos pongan en peligro la vida del paciente, nos hacen pensar que el manejo del niño con crisis convulsivas recurrentes debe realizarse con DFH como primera opción, ya que nos permite mantener sin cambios su estado de alerta lo cual es de fundamental importancia en el paciente en estado crítico.

CONCLUSIONES

- 1.- El efecto anticonvulsivante inmediato de Fb a 10 mg/kg, y de DFH a 20 mg/kg, es igual en el paciente pediátrico con crisis convulsivas recurrentes.
- 2.- La infusión de DFH condiciona cambios hemodinámicos discretos que no ponen en peligro la vida del niño con crisis convulsivas recurrentes.
- 3.- La infusión de Fb condiciona depresión del estado de alerta en relación a los niveles séricos alcanzados, lo cual dificulta la valoración del estado de alerta del paciente en estado crítico.
- 4.- Las dosis bajas o altas de DFH son tan eficaces como el Fb en el control parcial de las crisis convulsivas recurrentes.
- 5.- En el niño en estado crítico con crisis convulsivas recurrentes la primera opción terapéutica debe ser la DFH ya que permite una mejor valoración de su estado neurológico.

B I B L I O G R A F I A.

- 1.- Rall TW; LS Drogas efectivas en el tratamiento de la epilepsia. en Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Sexta Edición. Ed Panamericana, 1982; PP - 479-484.
- 2.- Enriquez CC.: Ventajas de la Difenhidantoina sobre los barbitúricos en el Tratamiento de Reanimación Encefálica en Pacientes Pediátricos. Tesis Recepcional Post-Grado Med Hosp Gral C.M. La Raza, México D.F. 1985.
- 3.- Barbosa E, Freeman JM. Status Epilepticus. Neurology - 1982; 4: 317-330.
- 4.- Vasconcelos Daniel, Lombardo Luis, Clasificación y Tratamiento De las Crisis Epilépticas, Conceptos Actuales. Rev. Med del I.M.S.S. (Mex) Vol. 21 No. 3 1983.
- 5.- Tomen JE, Loewe S, Goodman LS, Physiology and Terapy of Convulsive Disorders I. Effect of anticonvulsivant Drugs on Electroshock Seizures in Man Arch Neurol Psychiatry - 1947; 58: 312-324.
- 6.- Marroll F, Brudley W, Ptashene M.: Effects of Drugs on Discharge Characteristics of Chronic Epileptogenic Lesion.- Neurology 1959; 9: 492-498.
- 7.- Treoman DM, Delgado-Escueta AV.; Status Epilepticus. Crit. Care of Neurol. and Neurosur. Emerg. ED R.A. Johnson and JR Green Raven Press. New York USA 1980; PP - 53-99.

- 8.- Ayala CF, Johnston D.: The Influences of Phenytoin on the Fundamental Electrical Properties of Simple Neural Systems. *Epilepsia*, 1977; 18: 299-307
- 9.- Cullen JP. Projective action of Phenytoin in Cerebral Ischemia. *Anesth. Anal* 1979; 58: 165-169.
- 10.- Arthur A, Michenfelder JD.: Anoxic Cerebral Potassium - - Accumulation Reduced by Phenytoin; Mechanism of Cerebral - - Protection. *Anesth Analg.* 1981; 60: 41-45.
- 11.- Safer P. On The Potentials, Limitation and Future of Cardio-pulmonary Cerebral Resuscitation. *Crit Care Med.* 1980; 8: - - 188-189.
- 12.- James P, Pharnad RJ,; Cummit MD et al. Status Epilepticus, - - Phenytoin IV. *JAMA* 1980; 13: 1479-1481.
- 13.- Lombardo Luis. Tratamiento de las Epilepsias *Rev. Med. del I.M.S.S. (Mex).* 1982; 20: 677.