

11227  
97  
2ej



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO  
PETROLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION  
NACIONAL  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

TESIS CON  
FALLA DE UNICEN

ESTUDIO COMPARATIVO DE IMPREGNACION CON DIFENILHIDANTOINA EN DOS PRESENTACIONES POR VIA ORAL

TESIS RECEPCIONAL  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN:  
MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A :

DR. CESAR ARMANDO ZUÑIGA IZAGUIRRE

1992





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 :

Introducción.....	1
Antecedentes Científicos.....	2
Objetivos .....	8
Planteamiento del problema.....	8
Justificaciones.....	9
Hipótesis Nula .....	9
Hipótesis alterna .....	10
Material y Métodos.....	10
Criterios de inclusión.....	10
Criterios de no inclusión .....	11
Criterios de Eliminación.....	11
Diseño del estudio.....	13
Diseño estadístico .....	14
Resultados.....	14
Discusión.....	15
Conclusiones .....	20
Bibliografía.....	21

## INTRODUCCION

Las crisis convulsivas , son una entidad muy frecuente y se conocen desde hace muchos cientos de años. La primera monografía de Epilepsia fué un trabajo de Hipócrates 400 años a.c. que se tituló "Enfermedad Sagrada", y desde entonces el descubrir la causa y el tratamiento a resultado todo un reto. Definida por la O.M.S. y por la liga internacional contra la Epilepsia, como afección crónica, de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas) , asociada eventualmente con diversas manifestaciones clínicas o paraclínicas.

Se estima una incidencia de aproximadamente 25 - 50 casos por 100,000 habitantes cada año sin incluir las crisis febriles y una prevalencia en los países occidentales de 1000 enfermos por cada 100,000 habitantes. Es discretamente más frecuente en el hombre que en la mujer y se pueden presentar a cualquier edad. La etiología de las mismas es diversa desde las ideopáticas (60-70%) hasta las que tienen un factor causal (30-40%). Se calcula que del 10 al 15% de los casos existen antecedentes de daño obstétrico o hipoxia neonatal. Las crisis convulsivas, son motivo frecuente de hospitalización, estando dentro de las 10

primeras causas de ingreso al servicio de Medicina interna . Por lo tanto, es necesario, determinar las causas que condicionan dichos internamientos.

La difenilhidantoina, es una de las drogas de primera linea en el manejo del evento agudo de la gran mayoría de las crisis convulsivas, siendo la vía intravenosa la de primera elección. Sin embargo, por diversos motivos en muchas ocasiones no se cuenta con dicha presentación, por lo que es necesario emplear la vía oral y seleccionar la presentación que tenga la absorción más completa y que alcance los niveles terapéuticos en menor tiempo.

#### ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las crisis convulsivas tónico-clónicas en el adulto, generalmente tienen una etiología potencialmente tratable. En nuestro país la neurocisticercosis representa la causa más frecuente de crisis convulsivas de aparición tardía, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, se encontró en el 50% de los casos, seguida de causa desconocida (28%) atrofia cerebral (8%), neoplasias (6%) y otras etiologías para el resto de los casos (1). Otro grupo, corresponde a aquellos pacientes que ya recibían tratamiento previo desde la infancia, pero que por diversos motivos suspenden el tratamiento o se salen del 75%

de los pacientes que son controlados completamente con las drogas anticonvulsivas (2). En cualquiera de los casos, el paciente generalmente ingresa con el evento agudo y requiere de tratamiento farmacológico, por lo que contamos en la actualidad con varios medicamentos para controlar dicho ataque, entre ellos las benzodiazepinas. Recientemente el Lorazepam se ha utilizado exitosamente en el estatus epiléptico a una dosis de 2-4 mg por vía intravenosa (12, 13), teniendo como ventaja su mayor duración y menores efectos colaterales que el diazepam. Inmediatamente después se deberá administrar una carga de DFH (15 a 20 mg por Kg) administrada intravenosamente a una frecuencia menor de 50 mg por minuto (10). Muchos médicos dan una carga de 1000 mg de DFH por vía intravenosa sin calcular la dosis por Kg de peso. Si las convulsiones continúan se puede administrar tanto diazepam como DFH. Como alternativa puede administrarse Fenobarbital en infusión a una velocidad de 100 mg por minuto hasta que las convulsiones desaparezcan o hasta una dosis total de 20 mg por kg. Se estima que la combinación de diazepam y fenitoína terminan las convulsiones en el 65 % de los casos.

La DFH fue sintetizada por Biltz desde 1908 y se estudió en relación a su capacidad como hipnótico. No fue sino hasta 1938 en que Putman y Merrit recomendaron que se aplicara en el tratamiento de humanos. La introducción de la DFH a la terapéutica clínica demostró rápidamente la superioridad de éste compuesto sobre los bromuros y el fenobarbital, y se estableció la importancia de que los antiepilépticos estuvieran desprovistos de efectos hipnóticos (7). Actúa como estabilizador de todas las

membranas neuronales ,tanto para las membranas excitables como para las que no lo son ,actuando tanto a nivel central como periférico(nervio). Su mecanismo es la activación de la bomba de Na K ATPasa, aunque tambien se ha sugerido que bloquea la permeabilidad de la membrana al calcio, actuando sobre la calmodulina(proteína transportadora).La absorción de la DFH en la mucosa gástrica es pobre,debido al ph ácido del jugo gástrico. Su absorción ocurre en la primera porción del intestino delgado,por difusión pasiva.En el yeyuno y en el íleon,la absorción es más lenta,mientras que en el colon es limitada. A un ph de 7.8 y a una temperatura de 37 grados centígrados, la DFH es soluble en los líquidos intestinales en concentraciones de 100 ug / ml. Dado que la DFH se administra generalmente en dosis de 100 mg fraccionados en 2-3 tomas,para que se absorbiera el 100% tendría que diluirse por lo menos con 1000 ml de líquido intestinal.Sin embargo la cantidad de líquido intestinal es inferior a ésta cifra, por lo que parte del fármaco queda insoluble, y esta fracción solo se absorbe después. La absorción también puede estar influida por el metabolismo global del fármaco, ésto es, su grado de biotransformación y su eliminación. El tamaño de la particula de la DFH puede constituir un factor importante en la absorción. La presencia de alimento en el tracto gastrointestinal es un factor que puede influir en la absorción de la DFH.La alimentación continua por Sonda nasaogástrica disminuye en forma importante la absorción, lo mismo que la administración de antiácidos(10). Los padecimientos parasitarios del tubo digestivo, aparentemente, pueden causar absorción

irregular de la DFH(9). El nivel óptimo de su concentración plasmática se alcanza de 4 a 12 h después de la administración. El 90% se encuentra unida a la albúmina , observándose un mayor porcentaje de DFH libre en las siguientes entidades: Hipoalbuminemia, Neonatos y urémicos. Hay ciertas drogas que interactúan con la DFH como son el dicumarol, cloranfenicol, disulfiram, isoniazida, cimetidina y sulfonamidas las cuales aumentan la DFH por inhibición de su inactivación. Otras compitiendo con los sitios de fijación a las proteínas plasmáticas como son el sulfisoxazol, la fenilbutazona, salicilatos y ácido valproico. Algunas drogas disminuyen la concentración de DFH, al aumentar el metabolismo de la misma como es el caso de la carbamacepina. El Fenobarbital disminuye la absorción de la DFH. Los niveles alcanzados en sangre y en LCR son practicamente iguales. El 5% de la DFH se excreta intacta por orina y el resto es metabolizada en hígado , teniendo un metabolito (Parahidroxifenilico ) que es inactivo y se elimina por bilis y orina.

La vida media es de 6 a 24 hrs, la cual aumenta con la dosis, ya que se presenta saturación del sistema microsomal hepático responsable de su metabolismo, por lo que un discreto incremento de la dosis puede ocasionar un aumento desproporcionado a nivel plasmático por la saturación del sistema enzimático(9,11). La toxicidad depende de la dosis , la vía y la duración de la exposición.

Quando se administra rápidamente por vía intravenosa produce arritmias cardiacas con o sin hipotensión o depresión del sistema nervioso central(SNC), complicaciones que disminuyen cuando se administra diluida y lentamente . Cuando se administra por vía oral produce signos imputables al cerebelo y sistema vestibular .

En cambio,su uso crónico produce principalmente alteraciones cerebelovestibulares (Nistagmus, ataxia, diplopia etc.), cambios en la conducta (hiperactividad, confusión , somnolencia etc) , mayor frecuencia de crisis convulsivas, síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, dolor epigástrico , hipertrofia gingival (en el 20% de los pacientes), osteomalacia, anemia megaloblástica , hirsutismo en mujeres jovenes y alergia a la droga.

La dosis de impregnación de DFH es de 18 mg por kg de peso y se continua con dosis de mantenimiento de 7 mg por kg.Los niveles séricos efectivos son aquellos comprendidos entre los 10 a 20 mcg/ml.

Hay estudios que valoraron la administración de DFH por sonda nasogástrica(SNG) utilizando varios métodos como son la administración de DFH sin diluir, diluida y diluida e irrigada. Se utilizaron diferentes diluyentes como son Dextrosa al 5% , Ringer lactato, Solución salina al 0.9% y agua estéril .Se utilizaron como irrigantes las mismas soluciones. La dilución de la suspensión antes de la administración disminuye la viscosidad

de ésta y permite una menor adhesividad a la SNG y disminuyen la interacción potencial de unión de la fenitoina al plástico. Encontrando que no había diferencia significativa entre las pruebas que utilizaron dilución e irrigación, de estas la que mostró menos pérdida del medicamento fué la prueba que utilizó solución salina como diluyente y como irrigante(3). Se sugiere cuando se administra DFH por vía oral aumentar ligeramente la dosis de carga ya que la droga tiene aproximadamente un 90% de su biodisponibilidad cuando se administra por vía oral (4). Cuando se administra conjuntamente con nutrición enteral por sonda nasogástrica se observa una disminución de los niveles séricos a una dosis dada siendo varios los factores que influyen como son la unión a proteínas y secuestro por las gotas de grasa que impiden su absorción (5,6,7,8).

### OBJETIVOS.

Primario. Establecer el tiempo así como la presentación farmacológica que permita alcanzar niveles séricos adecuados, en la impregnación por vía oral con difenilhidantoina (DFH), en pacientes con crisis convulsivas.

Secundario: Determinar las causas más frecuentes de ingreso por crisis convulsivas al servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Gran número de pacientes son hospitalizados por presentar eventos agudos de crisis convulsivas, los cuales tienen la necesidad de ser manejados con DFH por vía intravenosa para alcanzar niveles séricos terapéuticos en menor tiempo. Sin embargo, por diversas circunstancias en muchas ocasiones se carece de ésta presentación, por lo que se hace necesario investigar con cuál de las presentaciones por vía oral se obtienen los niveles séricos terapéuticos en menor tiempo. Dado que muchos de los pacientes se encuentran en periodo postictal o bajo el efecto de los sedantes, es necesario la colocación de sonda nasogástrica para la administración del medicamento por lo que se estudiará la impregnación por ésta vía.

#### JUSTIFICACIONES.

En el servicio de Medicina Interna del HCNCN, PEMEX, se ingresaron durante 1989, 26 pacientes con crisis convulsivas, que representaron la sexta causa de ingreso en dicho Servicio, en los cuales fue necesaria la impregnación con DFH. Por diversas causas en ocasiones no se cuenta con la presentación parenteral de la DFH, por lo que se hace necesario establecer la mejor forma de alcanzar niveles séricos adecuados por la vía oral.

#### HIPOTESIS NULA.

No hay diferencias en la absorción ni en el tiempo en que se alcanzan los niveles terapéuticos, entre la presentación en tabletas y suspensión de la difenilhidantoína.

## HIPOTESIS ALTERNA

Hay mayor absorción y se alcanzan niveles terapéuticos más rápido cuando se administra la difenilhidantoína en suspensión que cuando se da en tabletas.

## MATERIAL Y METODOS.

Fueron elegibles para estudio todos aquellos pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna con crisis convulsivas que reunieron los siguientes criterios :

### CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.- Crisis convulsivas de reciente aparición
- 2.- Paciente ya conocido con crisis convulsivas, cuya última dosis de DFH haya sido 5 días previos a su ingreso o que su tratamiento anticonvulsivo no incluya DFH.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- 1.- Pacientes que ingirieron DFH dentro de los 5 días previos a su ingreso.
- 2.- Pacientes con resección quirúrgica gastrointestinal.
- 3.- Pacientes con Albúmina sérica menor de 3 g por dl.
- 4.- Pacientes con hepatopatía
- 5.- Pacientes que ingirieron drogas que interactuaban con la DFH.
- 6.- Pacientes que no se encontraban en ayuno de por lo menos 2 hrs. previas al estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.- Paciente en quien por diversos motivos, no se determinaron los niveles séricos.
- 2.- Pacientes que recibieron otro tipo de medicamento y/o alimentación por vía oral en forma concomitante a la DFH.

3.- Intolerancia al medicamento.

4.-Status epilepticus

5.-Fallecimiento

6.-Pacientes que se negaron a continuar con el estudio.

Todos los pacientes seleccionados contaron con historia clínica, electrocardiograma previo a la impregnación y se documentó la etiología de las crisis convulsivas en el 77% de los casos; en aquellos casos en que el paciente ya contaba con diagnóstico etiológico, se determinó el factor que condicionó la reaparición de las crisis.

Una vez aceptado el paciente al estudio, se distribuyeron en forma aleatoria en uno de los 2 grupos de tratamiento, los cuales consistieron en los siguientes:

Gpo I. DFH en suspensión oral a dosis de impregnación de 20mg/Kg de peso diluidos en 20 ml de solución salina al 0.9%

Gpo II. DFH en tabletas diluida en solución salina al 0.9% a dosis de impregnación de 20mg/Kg de peso

En todos los casos posterior a la administración del medicamento por sonda nasogástrica, se irrigó con 20ml de solución salina al 0.9%.

En los casos que previamente ingirieron DFH o en aquellos en que se desconocían los anticomiciales empleados, se determinaron los niveles séricos de DFH previos al inicio de la impregnación, posteriormente en todos los casos se determinaron los niveles séricos a las 2, 4, 6 y 8 horas.

Se evitó la administración de algún otro medicamento por esta vía salvo en casos en que fué estrictamente necesario, ante lo cual el paciente se excluyó del estudio.

Durante el periodo de estudio el paciente se observó en cuanto a la presencia de nuevos eventos de crisis convulsivas, las dosis de benzodiazepínicos empleadas, la frecuencia con que se administraron los mismos y se mantuvieron monitorizados electrocardiográficamente.

#### DISEÑO DEL ESTUDIO.

Experimental, prospectivo, longitudinal, al azar y comparativo.

### DISEÑO ESTADÍSTICO.

Se empleó la prueba exacta de Fisher, para valorar el número de pacientes impregnados así como el tiempo en que alcanzaron dicha impregnación.

Los recursos fueron los propios del Hospital. El aparato con el que se determinaron los niveles séricos fué el autoanalizador TDX ABBOT.

### RESULTADOS.

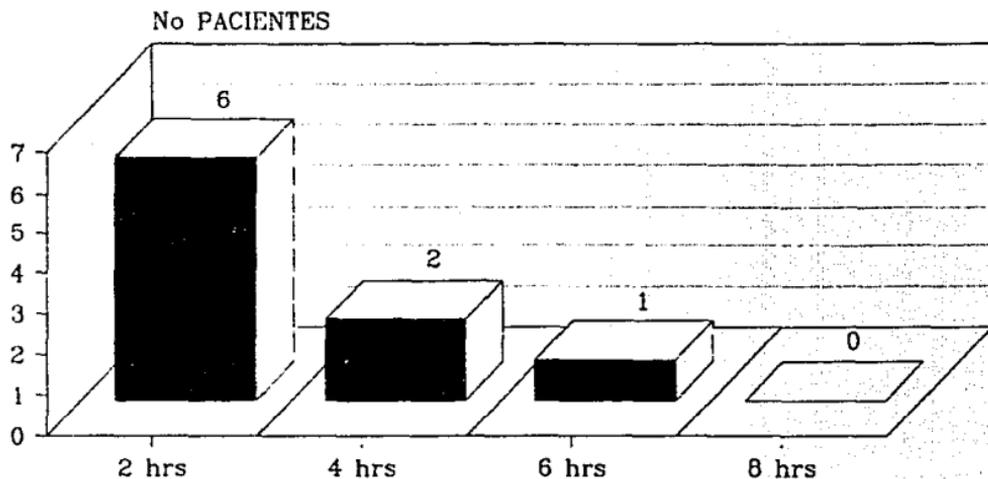
Se incluyeron un total de 26 pacientes con una edad media de 50.15 años. En el grupo A fueron 10 pacientes, con edad media de 37 años, (tres mujeres y siete hombres). En el grupo B se incluyeron 16 pacientes con edad media de 58.37 años. (seis mujeres y 10 hombres). En el grupo A alcanzaron niveles de impregnación a las 2 hrs, 6 pacientes (60%) y en el grupo B, 8 pacientes (50%),  $p = 0.464$ ; a las 4 hrs. se impregnaron en el grupo A 2 pacientes (20%) y el grupo B 3

pacientes (18.75%),  $p=0.437$ ; A las 6 hrs. se impregnaron en el grupo A 1 paciente (10%) y en el grupo B ningún paciente fué impregnado,  $p=0.224$  y a las 8 hrs no hubo pacientes impregnados en ambos grupos. El total de pacientes impregnados en el grupo A fué del 90% y en el grupo B fué del 68.75%. El 10% de los pacientes del grupo A y el 31.25% del grupo B no fueron impregnados (Gráficas 1 y 2). Dentro de las causas que dieron origen a las crisis convulsivas encontramos las siguientes; Ocho pacientes por suspensión del medicamento (30.7%), seis pacientes por accidente vascular cerebral (23%), tres pacientes por tumor (11.5%), dos pacientes por cisticercosis (7.6%), un paciente por hipoxia neonatal (3.8%) y seis pacientes por causa desconocida (23%).

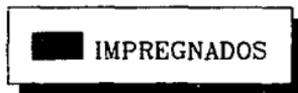
#### DISCUSION.

En nuestro estudio encontramos que la impregnación con difenilhidantoína por vía oral es una alternativa efectiva en el manejo del evento agudo de las crisis convulsivas, ya que se alcanzan los niveles terapéuticos desde las primeras 2 horas de haberse administrado el medicamento. Encontramos que más del 50% de nuestros pacientes se encontraban impregnados a las dos horas en ambos grupos siendo discretamente mayor el porcentaje en los pacientes a los que se les administró la DFH en suspensión.

# GRUPO A SUSPENSION

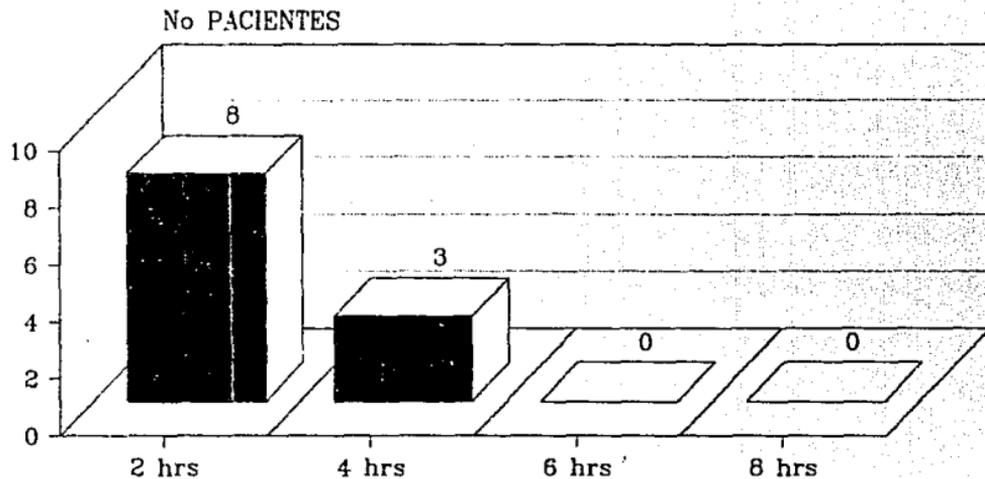


Grafica 1

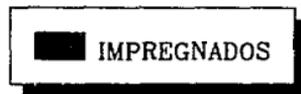


MEDICINA INTERNA

# GRUPO B TABLETAS



Grafica 2



MEDICINA INTERNA

A las 6 horas, de haberse administrado el medicamento, el 90% de los pacientes que recibieron suspensión y el 70% de los que recibieron tabletas se encontraban impregnados. Posterior a éste tiempo ninguno de nuestros pacientes alcanzó los niveles de impregnación. Estos resultados no difieren con lo publicado en la literatura mundial la cual reporta que se obtienen los niveles de impregnación de 3 a 12 horas después de haberse administrado el medicamento (11,14).

Aunque estadísticamente no significativa, se alcanzaron los niveles deseados más rápido con la presentación en suspensión que con las tabletas lo que tampoco difiere con lo reportado en la literatura. (4,11,14).

Consideramos que la mayor absorción de la DFH en suspensión está en relación con la mayor cantidad de líquido utilizado como vehículo en ésta presentación. El tamaño de la partícula podría ser otra de las causas que influyeron en la menor absorción, en el caso de los pacientes que se impregnaron con tabletas. Estas causas además del pH gástrico bajo, el cual es factible encontrarlo, ya que éstos pacientes se encuentran sometidos a stress por el evento mismo. pudieran ser el motivo por el cual, no se alcanzaron los niveles séricos adecuados en los pacientes no impregnados.

No se encontraron datos de toxicidad por DFH en los pacientes impregnados, lo que nos habla de la inocuidad del método en comparación a la administración intravenosa.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Dentro de las etiologías que encontramos como causas de las crisis convulsivas, la que se observó con mayor frecuencia fué la suspensión del tratamiento la cual alcanzó un 30.7% y de las causas de crisis convulsivas de aparición tardía fueron los accidentes vasculares los más frecuentes. La recurrencia de las crisis se debió al abandono del manejo por lo que habrá que concientizar a los pacientes de la necesidad de no suspender el manejo sin una indicación médica.

Consideramos que nuestro estudio, aunque con una muestra pequeña, es importante, ya que nos demuestra que la administración por vía oral de DFH por el método antes descrito, alcanza los niveles de impregnación en un tiempo relativamente corto, con un mínimo de efectos colaterales y lo que considero más importante, es que la presentación por vía oral está al alcance de cualquier nivel de atención médica.

Por lo anterior, creemos que la impregnación por vía oral en la forma antes mencionada, es una buena alternativa, en aquellos casos en que no contamos con DFH para administración intravenosa, teniendo en cuenta la importancia de mantener al paciente en ayuno por lo menos dos horas antes y dos horas después de la administración de la DFH, así como libre de aquellos medicamentos que interfieran con la absorción. Sin embargo, deberán realizarse estudios con mayor número de pacientes así como estudios comparativos entre la administración de DFH por SNG y la administración por vía oral sin SNG.

### CONCLUSIONES.

No encontramos diferencias significativamente estadísticas entre ambos grupos ,sin embargo el numero de pacientes incluidos en el estudio es pequeño, lo que lo hace no representativo, por lo que deberá realizarse estudios con un numero mayor de pacientes a fin de determinar si realmente existen diferencias en el tiempo de impregnación entre ambas presentaciones.

BIBLIOGRAFIA.

1.- Medina M.T., Rosas E., Rubio-Donnadieu F y Sotelo J. Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in Mexico. Arch Intern Med 1990; 150:325-27.

2.- Adams R y Victor M. Epilepsy and other seizure disorders in Adam's (ed): Principles of Neurology, Singapore, McGraw Hill International Editions. 1989 pp. 249-270.

3.- Cacek T, Devito JM y Koonce JR. In vitro evaluation of nasogastric administration methods for phenytoin. Am J Hosp Pharm, 1986; 43: 689-92

4.- Cloyd JC, Gummit RJ y McLain W. Status epilepticus. The role of intravenous phenytoin. JAMA 1980; 244: 1479-81

5.- Krueger KA, Garnett WR, Comstock TJ, Fitzsimmons WE, Karnes HT y Pellock JM. Effect of two administration schedules of an enteral nutrient formula on phenytoin bioavailability. Epilepsia 1987; 28: 706-712.

6.- Maynard GA, Jones KM y Guidry JR. Phenytoin absorption from tube feedings. Arch Intern Med 1987; 147:1821

7.- Hooks MA, Longe RL, Taylor AT y Francisco GE. Recovery of phenytoin from enteral nutrient formula Am J Hosp Pharm. 1988 45: 2529-32.

8.- Miller SW y Strom JG. Stability of phenytoin in three enteral nutrient formulas. Am J Hosp Pharm 1986; 43: 685-8

9.- Feria A, Martinez D, Rubio F. Farmacocinética aplicada a la clínica: Epilepsia, Mexico, Ed. Trillas, 1986 pp 233-234.

10.- Bauer LA, "interference of oral phenytoin absorption continuous nasogastric feedings", Neurology (Mineap.), 32:570-572, 1982.

11.- Riela A.R.; Management of Seizures. Crit Care Clinics 1989, 5 (4), Oct, pp 863-878.

12.- Leppik IE, Derivan AT, et al: Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. JAMA 249:1452. 1983.

13.- WALKER JE, Homan RW, Vasko MR, et al: Lorazepam in status epilepticus. Ann Neurol 6:207, 1979.

14.- Rall t. Schleifer S. Fármacos efectivos en el tratamiento de la epilepsia: Las bases farmacológicas de la terapéutica de Goodman y Gilman, Panamericana (ed) 1990 pp 433 - 455.