

11227



Universidad Nacional Autónoma de México

42
26

Facultad de Medicina

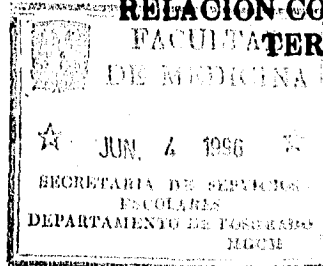
División de Estudios de Postgrado
HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ"

I. S. S. S. T. E.

Jose Guadalupe Barajas C.

[Signature]

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA INGESTION
CRONICA DE DIFENILHIDANTOINA Y SU
RELACION CON SU DOSIFICACION
FACULTAD TERAPEUTICA
DE MEDICINA



TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DR. MANUEL GODDY VALDOVINOS

ASESOR: DRA. MARIA LUZ BARAJAS C.



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Maria Luz Barajas C.

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION MEDICA
HOSPITAL
DR. DARIO FERNANDEZ
SECRETARIA DE ENSEÑANZA
1996



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.



SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

FEB. 23 1988

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION

I N D I C E

| | pagina |
|---------------------------|--------|
| INTRODUCCION..... | 1 |
| DIFENILHIDANTOINA..... | 2 |
| Farmacologia clinica..... | 2 |
| Efectos secundarios..... | 6 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 10 |
| RESULTADOS..... | 13 |
| DISCUSION..... | 18 |
| GRAFICAS..... | 22 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 29 |

I N T R O D U C C I O N

Las epilepsias son un grupo de desordenes caracterizados por cambios crónicos, recurrentes y paroxísticos en las funciones neurológicas causados por anormalidades en la actividad eléctrica del cerebro. La crisis epiléptica puede desencadenar trastornos de la conciencia, movimientos involuntarios, alteraciones del sistema nervioso autónomo o trastornos psíquicos o sensoriales. Los trastornos epilépticos pueden ser primarios y caracterizarse por hiperexcitabilidad cerebral posiblemente hereditaria, intrínseca y no progresiva que pueden tener como única manifestación las convulsiones, o bien, secundarios, en que los ataques son manifestaciones de un proceso conocido de enfermedad que afecta al cerebro. La detección de factores que contribuyen a la epilepsia secundaria se ha facilitado con el advenimiento de mejores procedimientos diagnósticos como la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear.

La frecuencia de crisis convulsivas se estima a nivel mundial en alrededor de 0.5 a 3% de la población. Su prevalencia es mayor en las partes del mundo donde los índices de infección son más elevados, los cuidados perinatales deficientes, los traumatismos craneales fre---

cuentes y hay mayores oportunidades de daño cerebral.

D I F E N I L H I D A N T O I N A

La difenilhidantoína (DFH) es una droga antiepiléptica primaria ampliamente utilizada. Se ha estudiado más a conciencia en el laboratorio y la clínica que cualquier otro agente antiepiléptico.

HISTORIA. La DFH fue sintetizada en 1908 por Biltz, pero su actividad antiepiléptica se descubrió en 1938 -- por Merritt y Putnam. La DFH fue producto de una búsqueda entre derivados estructurales no sedantes del fenobarbital de agentes capaces de suprimir las convulsiones -- por electroshock en los animales de laboratorio. El descubrimiento de la DFH fue un notable progreso. Como este agente no es sedante en dosis comunes, quedó establecido que los antiepilépticos no necesitan deteriorar la conciencia y se estimuló la búsqueda de drogas de acción -- anticonvulsivante selectiva.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS. La DFH ejerce su actividad antiepiléptica sin causar depresión general del sistema-

nervioso central. Las propiedades más fácilmente demostrables de la DFH son su capacidad para limitar el desarrollo de la actividad máxima de las crisis y para reducir la difusión de un proceso comicial desde un foco activo. Ambos rasgos tienen indudable relación con su actividad clinica.

MECANISMO DE ACCION. Un efecto estabilizador de la DFH es evidente en todas las membranas neuronales, incluso las de los nervios periféricos, y probablemente en todas las membranas excitables y no excitables(1). En una variedad de sistemas se ha observado que la DFH disminuye el flujo en reposo de los iones de Na y de las corrientes de Na que fluyen durante los potenciales de acción o la despolarización químicamente inducida. Además la entrada del ion calcio durante la despolarización está disminuida en forma independiente o a consecuencia de la menor concentración intracelular de Na. La DFH también puede demorar la activación de la corriente hacia el exterior del potasio durante un potencial de acción lo cual prolonga el período refractario.

ABSORCION, DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION y EXCRECION. Las características farmacocinéticas de la DFH están marcadamente influidas por su poca hidrosolubili-

dad y su eliminación dependiente de la dosis. Su inactivación por el sistema enzimático microsomal hepático es susceptible de inhibición por otras drogas.

La absorción de la DFH despues de su administración oral es lenta; a veces variable y ocasionalmente incompleta. La concentración máxima después de una sola dosis puede producirse en el plasma entre las 3 y 12 horas posteriores. La absorción lenta durante la medicación crónica atenúa las fluctuaciones de concentración de la droga entre las dosis. Una vez absorbida, se distribuye rápidamente en todos los tejidos y las concentraciones en el plasma y encéfalo se igualan a los pocos minutos de la inyección intravenosa.

Menos del 5% de la DFH se excreta intacta por la orina. El resto se metaboliza principalmente por acción de las enzimas microsomales hepáticas. El principal metabolito, el derivado parahidroxifenílico, es inactivo. Representa del 60 al 70% de una única dosis de la droga y una fracción algo menor durante la medicación crónica. Se excreta inicialmente con la orina y luego por la bilis, en gran parte como glucóronido. La vida media plasmática es de 6 a 24 hs.

DOSIS y VIAS DE ADMINISTRACION. La dosis de DFH aceptada por diversos autores(1,2,3,4), son de 3 a 8 mg/kg. -- considerando'se una dosis promedio de 3 a 5 mg/kg. para a-- dultos y 4 a 7 mg/kg. en niños. La medicación oral se uti-- liza en control a largo plazo de las crisis convulsivas y-- por via intravenosa en el estado epileptico y algunas a--- rritmias cardiacas. La inyección intramuscular no se re--- comienda.

CONCENTRACIONES PLASMATICAS. Las concentraciones plas-- máticas normales normales de DFH son de 10 a 20 microgra-- mos/ml. Los efectos tóxicos como el nistagmo aparecen al-- rededor de los 20 microgramos/ml. La ataxia se manifiesta-- con 30 microgramos/ml. y el letargo con 40 microgramos/ml. El grado de fijación a las proteínas plasmáticas de la DFH y por ende la concentración plasmática de droga libre en - cualquier concentración dada total varían de un paciente a otro. Estos factores pueden complicar la interpretación de las concentraciones medidas de la droga(1, 19, 21).

USOS TERAPEUTICOS. La DFH es uno de los antiepilépti-- cos más usados, es efectivo en la mayoría de las formas de epilepsia, excepto en las ausencias. Algunas neuralgias -- del trigemino responden bien a la DFH. Es bien reconocido-- tambien su uso como antiarritmico sobre todo en las arrit-- mias inducidas por digital.

EFECTOS SECUNDARIOS. Se han descrito una gran diversidad de efectos secundarios con el empleo de DFH a largo plazo. A continuación se mencionan.

La hiperplasia gingival se describe en la literatura con una frecuencia de 20 a 50% (1,2,4,5), durante el tratamiento crónico, y es la manifestación más común de la toxicidad por DFH. La lesión se caracteriza histológicamente por acumulación de matriz de tejido conectivo dentro de la encía. Aunque la patogénesis incluye diversos factores existe el consenso de que la acción directa de DFH sobre los fibroblastos que se encuentran en la encía es el factor primario determinante de la incidencia de la lesión. La susceptibilidad al desarrollo de la misma se debe a la presencia dentro del tejido conectivo gingival de una subpoblación de fibroblastos genéticamente determinados capaces de responder a DFH (o a uno de sus metabolitos). Los pacientes que no desarrollan hiperplasia gingival no poseen esta subpoblación de fibroblastos mencionados(5,6,7).

El efecto depletor de folato por la DFH ha sido conocido clínicamente por muchos años. Algunos autores han sugerido que dicha deficiencia puede relacionarse con alteraciones psiquiátricas en esta población. El mecanismo por el cual se produce dicha deficiencia se desconoce pero se han sugerido varias posibilidades: 1) Inhibición de la ab-

sorción de folato del intestino. 2) Incremento del catabolismo de folatos por inducción de enzimas catabolicas. -- 3) Interferencia con el metabolismo de folatos produciendo acumulación de las formas más lábiles de los mismos que -- son más facilmente degradados. 4) Incremento de los requerimientos de folato por estimulación de reacciones folato-dependientes. Por otro lado estudios en animales han de--- mostrado disminución significativa de laacumulación de folato en hígado y cerebro en ausencia de cualquier efecto -- sobre la concentración plasmatica, lo que se correlaciona-
ria con las alteraciones psiquiatricas mencionadas.

La trombocitopenia sin toxicidad hematologica concu-- rrente es extremadamente rara(9), solo se reportan 4 casos en la literatura y en uno de ellos se uso tambien cimetidina que tambien puede produoir este efecto. En todos los-
casos la trombocitopenia remitió de 4 días a 2 semanas des-
pues de suspender el medicamento(10).

Se han reportado tambien contados casos de anemia a--
plastica permaneciendo su fisiopatologia obscura. Se sugie-
re que el aumento de susceptibilidad para desarrollar este
efecto puede deberse a una anomalía inherente en la des-
toxificación de los metabolitos de DFH(11).

La leucopenia y neutropenia constituyen tambien efectos poco frecuentes, cuando se presentan suelen ser leves y hay rapida recuperaci3n al suspender la droga.

La DFH causa deterioro de la tolerancia a la glucosa con la consiguiente hiperglucemia y glucosuria. Esto se ha atribuido a una inhibici3n de la liberaci3n de insulina -- observada tanto in vitro como in vivo. La glucosa produce liberaci3n de insulina en presencia de calcio extracelular facilitando su aflujo y disminuyendo su eflujo. Se ha observado en experimentos animales que la DFH inhibe el est-- timulo de la glucosa para la entrada de calcio como consecuencia de hiperpolarizaci3n de la membrana plasmática de las células beta, de esta manera inhibe la secreci3n de -- insulina y se produce la hiperglucemia. Este efecto se ha observado con dosis mayores o cercanas a 8 mg/kg. y con--- centraciones plasmáticas por arriba del rango normal (12,- 13,14).

La hipocalcemia se ha atribuido a alteraci3n del me-- tabolismo de la vitamina D y a la inhibici3n de la absor-- ción de calcio.

El hirsutismo es un efecto indeseable en las mujeres que puede controlarse con un buen reajuste de la dosis.

Signos cerebelo-vestibulares se observan sobre todo en las sobredosis por vía oral y como efecto tóxico de la medicación crónica, entre ellos nistagmo, ataxia, diplopia y vértigo.

Los efectos sobre la conducta incluyen hiperactividad, locuacidad incoherente, confusión, embotamiento, somnolencia y alucinaciones.

Las perturbaciones gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, dolor epigástrico y anorexia.

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen erupción morbiliforme en 2-5% de los pacientes y ocasionalmente reacciones más serias como el síndrome de Stevens-Johnson. Rara vez se ha visto Lupus Eritematoso Sistémico y necrosis hepática potencialmente fatal, sin embargo se puede encontrar solamente elevación transitoria de las pruebas de funcionamiento hepático que no obligan a suspender la droga.

Finalmente en la literatura existen reportes de efectos secundarios que se han referido rara vez, entre los que se encuentran, inhibición de la liberación de hormona antidiurética, depresión de la función inmunológica, hemiparesia transitoria, oftalmoplejia, cataratas. Muchos de ellos con dosis muy altas del medicamento(16,17,18).

OBJETIVOS. Los objetivos de nuestro estudio fueron: -

1. Conocer los efectos secundarios más frecuentes de la DFH en los pacientes de la consulta externa del Hospital General Dr. Dario Fernandez.
2. Identificar su relación con la dosis terapeutica y tiempo de administración.

MATERIAL y METODOS. El estudio se llevo a cabo con pacientes de la consulta externa de neurologia portadores de crisis convulsivas que llenaran los siguientes criterios - de inclusión:

1. Pacientes portadores de crisis convulsivas primarias o secundarias de cualquier edad o sexo tratados con DFH por más de 4 meses.
2. Sin padecimientos concomitantes.
3. Sin ingestión de otras drogas no anticonvulsivantes que modificaran los resultados.
4. Que recibieran la dosis terapeutica clinica del medicamento.

Los criterios de exclusión o eliminación fueron;

1. Pacientes con enfermedades o ingestión de drogas no anticonvulsivantes que pudieran alterar los resultados.
2. Ingestión de DFH menor de 4 meses.
3. Ingestión irregular del medicamento.
4. Cambio o suspensión del medicamento por falta de respuesta en cuanto al control de las crisis.

5. Por no contar con estudios de laboratorio completos.

Se revisaron 110 expedientes y se examinaron los enfermos correspondientes. Se encontro que 80 reunian los criterios de inclusión. Cuarenta y ocho correspondian al sexo masculino y 32 al femenino, con rango de edad de 3 a 74 años, con promedio(P) de 28.9 años. Cuarenta y tres pacientes presentaban crisis tonicoclonicas generalizadas, 14 pacientes crisis parciales de semiologia compleja(C.P.S.C.) y 6 crisis parciales de semiologia elemental(C.P.S.E.) Diecisiete pacientes presentaban crisis mixtas, de los cuales 9 con crisis T.C.G. más C.P.S.C. y 8 con T.C.G. más crisis P.S.E. En lo que respecta a la evolución del padecimiento 8 pacientes tenian de 4 meses a un año con crisis convulsivas, 16 entre uno y 4 años, 15 entre 4 y 8 años, 14 pacientes entre 8 y 12 años, 8 entre 12 y 16 años y 13 con más de 20 años de evolución. El P con crisis convulsivas de todo el grupo fue de 11.2 años(tabla 1).

La ingestión de DFH tuvo un rango desde 4 meses hasta 30 años, con un promedio de 62.9 meses en todo el grupo. La dosis un rango de 4.0 a 7.6 mg/kg. con P de 5.57 mg/kg. y una desviación standar(S) de ± 1.02 .

Respecto a la asociación medicamentosa, un paciente recibia ademas de DFH 3 anticonvulsivantes más, 2 pacien--

tes dos anticonvulsivantes más y 33 pacientes un anticonvulsivante más. Los restantes 44 pacientes solo recibían DFH. Los anticonvulsivantes asociados fueron: fenobarbital (24 pacientes), carbamacepina (8 pacientes), clonacepan (3 pacientes), ácido valproico (3 pacientes) y primidona (2 pacientes).

Se obtuvo de los expedientes información sobre antecedentes incluyendo resultados de TAC, electroencefalograma (EEG) y etiología en los que se conocía este dato. Se efectuó en todos los pacientes E.F. y se les solicitó B.H. completa, glucosa en ayuno, calcio y E.G.O. quedando a opción de la E.F. o sintomatología la solicitud de otros estudios. En los pacientes con resultados anormales se repitieron los exámenes para ratificar los mismos. Se solicitaron determinaciones plasmáticas en el laboratorio de pruebas especiales de nuestra institución lográndose obtener resultados en 75 pacientes.

RESULTADOS.

Frecuencia de las crisis. Veinticuatro pacientes tenían más de un año sin crisis, 22 habían presentado solo una crisis en el último año, 3 habían presentado 1-2 crisis en los últimos 8 meses, 4 una a dos crisis en los últimos 6 meses, 5 una a dos en los últimos 4 meses, 6 pacientes una a dos en los últimos 2 meses, 10 pacientes tenían en promedio una por mes y 6 presentaban más de 3 crisis por mes. De estos últimos ninguno tenía T.O.G.

Etiología. En 33 pacientes se conocía la etiología, siendo estas: hipoxia neonatal en 13 pacientes, postraumáticas en 6, cisticercosis cerebral en 6, secuelas de meningitis en 4 y secuelas de infarto cerebral en 4 (tabla 2).

Tomografía axial computarizada. Se efectuó en 21 pacientes encontrándose normal en 9, cisticercosis cerebral en 6 y en dos pacientes respectivamente, infarto cerebral, hidrocefalia y atrofia cortical (tabla 3).

Electroencefalograma. Este estudio se encontró anormal en 41 pacientes y normal en 39.

Determinaciones plasmáticas. Se efectuó este estudio-

75 pacientes , obteniendose un rango de 0.5 a 30.9 micro--gramos/ml. Treinta y cuatro pacientes tuvieron determina--ciones sericas dentro del rango terapeutico normal, 36 por abajo del mismo y 5 por arriba del rango normal. El P fue de 11.3 microgramos/ml. con S^{\pm} 6.43 y error estandar(ES) - de 0.71. El control de las crisis se correlacionó positi--vamente positivamente en los pacientes con crisis T.C.G. - en los que se logró mejor control con concentraciones te--rapeuticas del fármaco, no asi en los pacientes con C.P.S. C. y C.P.S.E. ya que en ellos no hubo diferencia signifi--cativa en los pacientes con concentraciones plasmáticas --terapeuticas normales y los que cursaban con concentracio--nes plasmáticas bajas respecto al control de las crisis,-- observandose generalmente mal control.

Evaluación clínica. El efecto secundario más frecuen--temente encontrado a la exploración física fue la hiperpla--sia gingival que se observo en 28 pacientes(35%), de los - cuales dos cursaron con hiperplasia gingival severa, 15 -- con hiperplasia moderada y 11 con hiperplasia leve. La do--sis promedio que recibian estos pacientes fue de 5.25 mg - por kg. con concentraciones plasmáticas promedio de 8.7 -- microgramos/ml. y un tiempo de ingestión del medicamento - de 76.9 meses(rango 6 meses a 27 años).

Nistagmo se encontro en 10 pacientes(12.5%), quienes-
estaban recibiendo una dosis promedio de 6.35 mg/kg. con -
una concentración plasmática de 18 microgramos/ml. tres de
estos pacientes estaban recibiendo ademas fenobarbital que
tambien puede producir este efecto.

Hirsutismo observamos en 9 pacientes(11.2%), recibien
do una dosis promedio de 5.3 mg/kg. con concentraciones --
plasmáticas promedio de 10.2 microgramos/ml. El tiempo pro
medio de ingestión de DFH fue de 91.3 meses.

Molestias gastrointestinales manifestadas por dolor e
pigastroico fue referida en dos pacientes(2.5%) que reci---
bian dosis respectivas de 4.4 y 5.1 mg/kg. y sus determina
ciones plasmáticas reportaron 19.3 y 14.6 respectivamente.
La ingestión de la DFH fue de 5 años y 5 meses cada uno.

Un paciente con concentración plasmática de 30.9 mi--
crogramos/ml. curso con sintomas cerebelosos(nistagmo, a--
taxia, vértigo) que desaparecieron al reducir la dosis.

Por E.F. e interrogatorio no encontramos evidencia de
afección a otro nivel.

Exámenes de laboratorio.

Glucosa. Las cifras de glicemia encontradas tuvieron un rango de 50 a 138 mg/dl. (normal 50-100 mg/dl.) con un promedio de 70.13, $S^{\pm}15.19$ y ES de 1.69. Solo dos pacientes tuvieron incrementos en las cifras de glicemia prepancreática (2.5%) en 122 y 138 mg/dl. respectivamente, sin cursar con glucosuria en el E.G.O. estos pacientes tenían --- respectivamente 2 y 4 años con DFH, dosis de 5.4 y 7.2 mg por kg. y concentraciones plasmáticas de 13.1 y 21.4.

Hemoglobina. Se encontraron en un rango de 19.8 a --- 12.3 (normal $16^{\pm}2$ g./dl en hombres y $14^{\pm}2$ g./dl en mujeres) con un P de 15.3, $S^{\pm}1.6$ y ES 0.17, solo dos pacientes del sexo masculino cursaron con hemoglobina por arriba del valor normal.

Leucocitos. El rango encontrado fue de 3500 a 12600 - por mm^3 (normal de 4800 a 10800), con un p de 6639, $S^{\pm}1429$ y ES de 16.05. En 8 pacientes (10%), se encontraron valores bajos, entre 3500 y 4700/ mm^3 , sin cambios en la diferencial, recibían dosis de 4 a 7.5 mg/kg con P de 5.0, las concentraciones plasmáticas se determinaron entre 3.1 y 19.2- con P de 8.8 microgramos/ml, el tiempo de administración de la droga fue de 8 a 168 meses, con p de 83.5 meses. Dos pacientes recibían respectivamente primidona y carbamazepina que también pueden producir leucopenia. El paciente - con cifras más bajas (3500 leucocitos/ mm^3), estaba reci----

biendo unicamente DFH. No se encontro aumento de susceptibilidad a infecciones en ningún paciente.

Plaquetas. La cifra de plaquetas de los pacientes estuvo entre 250 000 y 560 000/mm³, con un P de 360 886, S[±] 76 931.36 y ES de 8 605.29, encontrandose en 20 pacientes (25%) cifras de 400 000 o mayores sin asociarse a poliglobulia. La dosis de estos 20 pacientes estaba en un rango de 4 a 7.3 mg/kg. con un P de 5.1, la concentración plasmática entre 0.5 y 30.9 con un promedio de 9.2, el tiempo de administración fue de 4 meses a 27 años con P de 66.1 meses.

Calcio. Las cifras de calcio tuvieron un rango de 7.5 a 12.5 (normal 9 a 11 mg/dl), con P de 9.76, S[±] 1.13 y ES de 0.12. En 15 pacientes (18.7%), se encontraron valores por abajo del rango inferior normal (entre 7.5 y 8.8 mg/dl). Estos pacientes recibían una dosis de 4.1 a 6.2 mg/kg. con P de 4.9, concentraciones plasmáticas de 4.4 a 19.3 con P de 9.2 microgramos/ml. con un tiempo de administración del medicamento de 5 meses a 20 años, con un P de 49.7 meses.

Examen general de orina. No se encontro glucosuria en ninguno de los pacientes.

DISCUSION

La población incluida en este estudio fue muy heterogénea, con un rango de edad y tiempo de ingestión del medicamento bastante amplio, lo que consideramos es una muestra bastante representativa para evaluar los efectos secundarios de la DFH.

La hiperplasia gingival fue el efecto secundario más frecuentemente encontrado en este grupo (35%), presentando solo dos pacientes un grado severo de dicho efecto, no encontrándose relación con la dosis y su presencia ni gravedad al compararlo con la población total en estudio. Tampoco hubo relación con el tiempo de ingestión del fármaco.

El nistagmo se encontró en pacientes que recibían dosis promedio por encima de la del grupo y con concentraciones plasmáticas en promedio muy cerca del límite superior normal, por lo que aquí sí existió correlación positiva entre la dosis y el efecto secundario.

El hirsutismo no se correlacionó con la dosis, pero sí con un tiempo mayor de ingestión de la droga comparativamente con el total de pacientes que ingerían DFH.

Sintomas gastrointestinales, solo se presentaron en 2 pacientes con características variables en cuanto a dosis y tiempo de administración, por lo que no se puede concluir ninguna relación.

Hubo una elevación moderada en las cifras de glucosa en solo dos pacientes, sin llegar a los límites considerados como diagnósticos de diabetes mellitus, no existiendo tampoco correlación con la dosis.

Ocho pacientes presentaron leucopenia discreta a moderada sin cambios en la diferencial. No se encontró predisposición a infecciones que ameritaran suspensión de la droga. La dosis promedio no difirió en forma significativa de la del grupo pero el tiempo de ingestión fue mayor.

Un aspecto interesante de nuestro estudio fue el relacionado con las plaquetas, ya que el efecto mencionado en la literatura médica es de trombocitopenia, lo que no encontramos en ninguno de nuestros pacientes, por el contrario, encontramos trombocitosis en 25% de ellos, sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a dosis y tiempo de administración. Explicaciones probables a este fenómeno serían la altura y contaminación del D.F. con el consiguiente grado de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cró-

nica, no obstante esta trombocitosis no se asocio con poliglobulia y los dos pacientes que cursaron con poliglobulia no tuvieron trombocitosis. Tampoco se encontraron fenómenos de hipercoagulabilidad. Otra situación sería que ante la ausencia de síntomas de la trombocitosis no hubiera llamado la atención de otros autores por lo que no se ha referido. Sería necesario efectuar estudios posteriores y en otras condiciones para evaluar este hallazgo.

Las cifras de calcio se encontraron bajas en 15 pacientes no existiendo tampoco relación significativa en dosis y tiempo de administración del medicamento con el total del grupo. No se encontraron síntomas de hipocalcemia en estos pacientes. Desafortunadamente no se pudo hacer una evaluación de mayor valor ya que no contamos con calcio ionizado ni se tomaron Radiografías en los pacientes.

En cuanto a los hallazgos encontrados referente a las concentraciones plasmáticas del medicamento, se observó que a pesar de bajas concentraciones terapéuticas en casi la mitad de los pacientes había un buen control de las crisis T.C.G. y un control deficiente en las crisis parciales tanto de semiología elemental como compleja, a pesar de concentraciones terapéuticas adecuadas del fármaco.

por lo cual estamos de acuerdo con quienes se han dedicado a estudiar este aspecto en que los rangos terapeuticos no son criterios absolutos para el tratamiento y que los margenes superior e inferior de dicho rango nunca deben usarse como una guia rigida para cambiar la dosis, sino para encontrar un balance entre la eficacia terapeutica y los efectos secundarios(19,20).

Este estudio nos muestra en general que la DFH utilizada dentro de la dosis terapeutica aun por tiempo prolongado, es en general bien tolerada y los efectos secundarios son leves sin existir correlación positiva entre los efectos secundarios y la dosis terapeutica aceptada. En lo que respecta al tiempo en los pacientes en los que se encontro leucopenia e hirsutismo el tiempo de administración fue mayor.

GRAFICAS

TABLA I

"CARACTERISTICAS CLINICAS"

| | NUMERO |
|---------------------------------|------------------------|
| PACIENTES | 80 |
| HOMBRES | 48 |
| MUJERES | 32 |
| EDAD | 28.9 (3-74) |
| TIPO DE CRISIS | |
| UNICAS | |
| TOMOCCLONICAS GENERALIZADAS | 43 |
| SEMOLOGIA COMPLEJA | 14 |
| SEMOLOGIA ELEMENTAL | 6 |
| MIXTAS | |
| T.C.G. MAS SEMIOLOGIA COMPLEJA | 9 |
| T.C.G. MAS SEMIOLOGIA ELEMENTAL | 8 |
| ETIOLOGIA CONOCIDA | 32 |
| DURACION DE LA EPILEPSIA | 11.2 a (4 m. a 83a) |

TABLA 2**ETIOLOGIA DE LAS CRISIS CONVULSIVAS**

| | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| HIPOXIA NEONATAL | 13 |
| SECUELA DE T.C.E. | 6 |
| CISTICERCOSIS CEREBRAL | 6 |
| SECUELA DE MENINGITIS | 4 |
| SECUELA DE INFARTO CEREBRAL | 4 |
| | <hr/> |
| | TOTAL = 33 PACIENTES |

TABLA 3**RESULTADOS DE TOMOGRAFIA AXIAL
COMPUTARIZADA**

| | |
|-------------------------------|----------|
| NORMAL | 9 |
| CISTICERCOSIS CEREBRAL | 6 |
| INFARTO CEREBRAL | 2 |
| HIDROCEFALIA | 2 |
| ATROFIA CORTICAL | 2 |

TOTAL = 21

FRECUENCIA DE EFECTOS 2º CON LA INGESTION CRONICA DE DIFENILHIDANTOINA

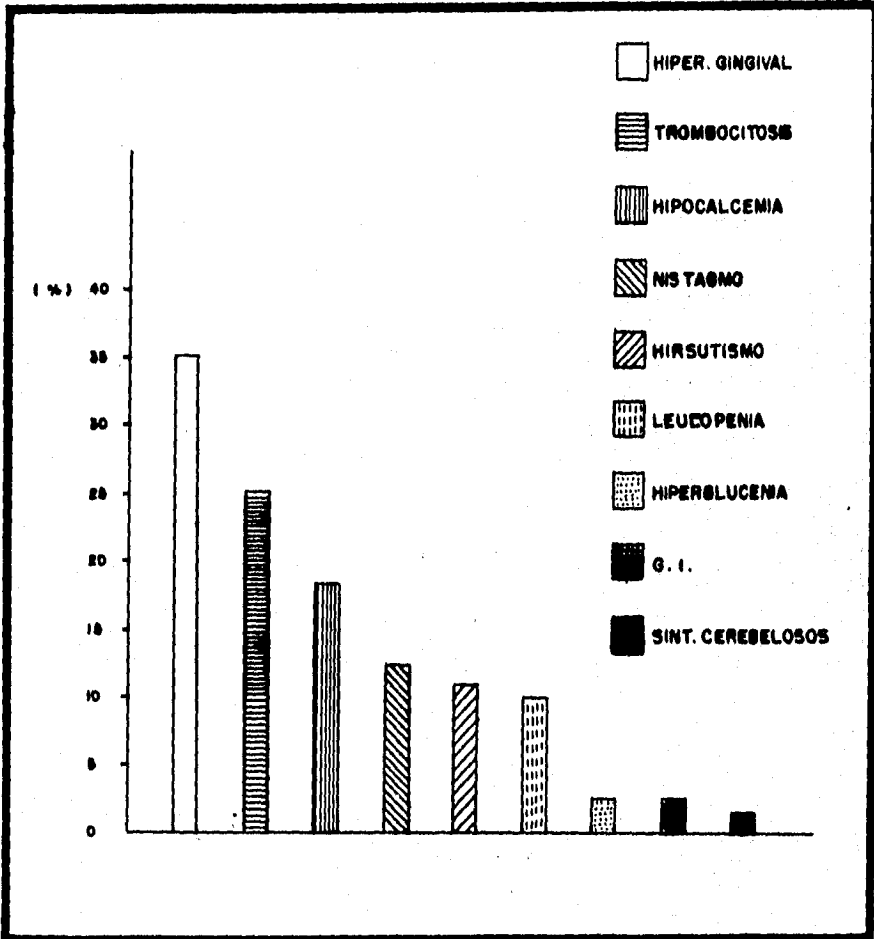


FIGURA 1

DOSIS DE DIFENILHIDANTOINA

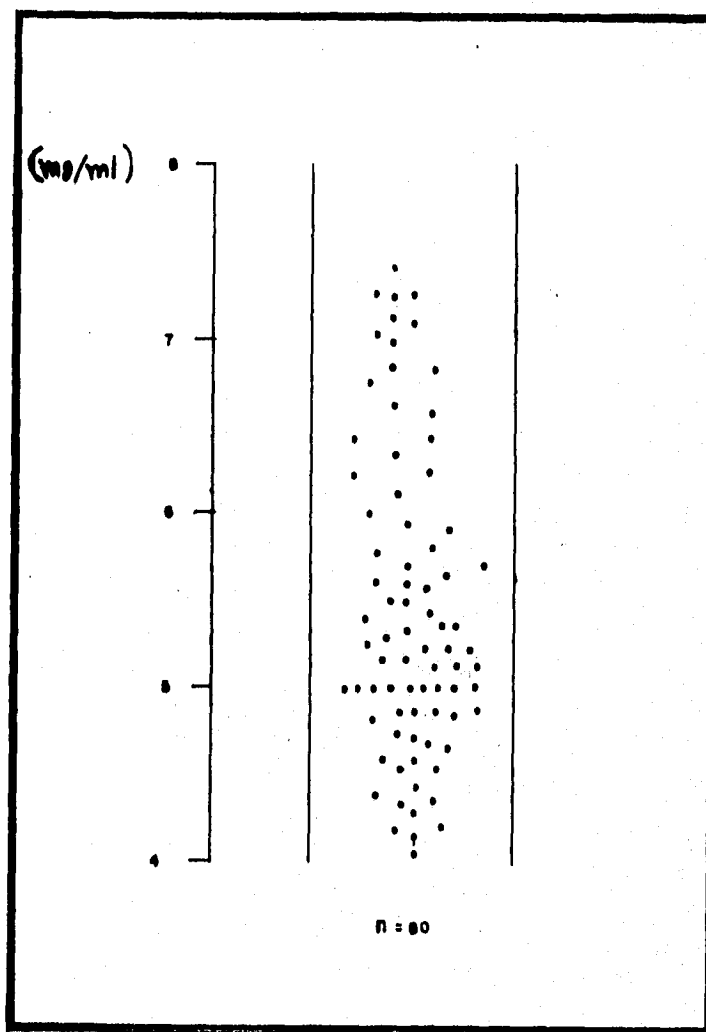


FIGURA 2

CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE
DIFENILHIDANTOINA

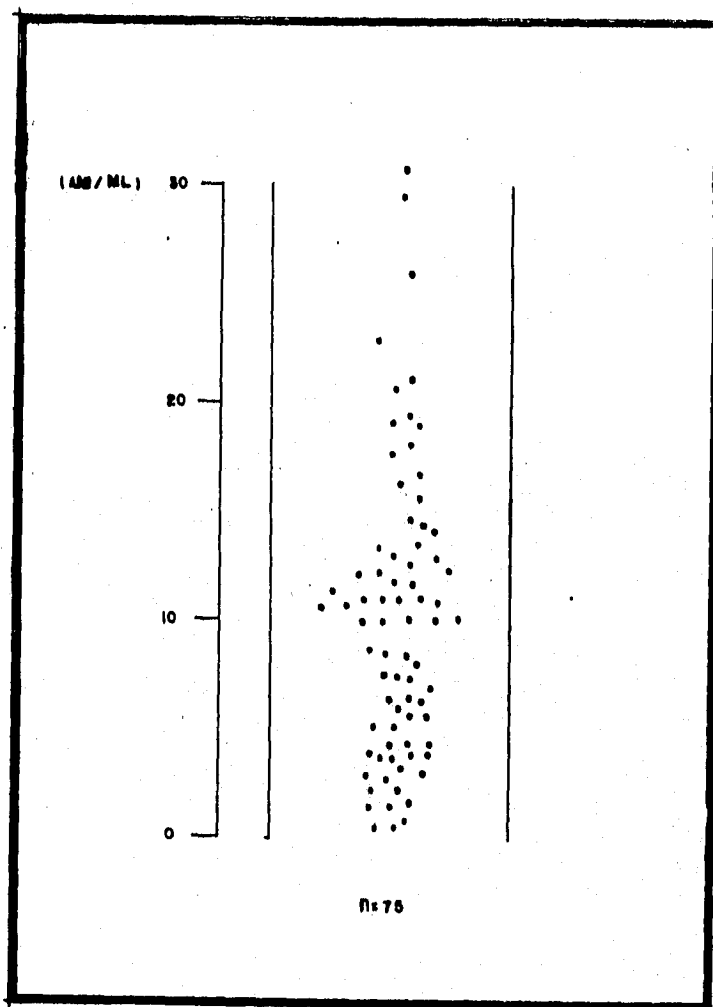


FIGURA 3

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

1. Rall T.W., Schleifer L.S. En Goodman y Gilman, - Las bases farmacologicas de la terapeutica. 7ma. ed. Panamericana, 1986, pp 432-455.

2. Bowman y Rand: Farmacologia bases bioquimicas y patologicas, 2da. ed. Interamericana, 1984.

3. Dichter M.A. en Harrison's Principles of internal Medicine. Iiva. ed. Mc Graw-Hill, 1987, 2018-28.

4. Menkes J.H. Neurologia infantil, 2da. ed. Salvat 1983, 463-94.

5. Hassel T.M., Gilbert G.H. Phenytoin sensitivity of fibroblasts as the basis for susceptibility to gingival Enlargement. Am j Pathol 1983, 112:218-223.

6. Ham S.S., Hwan P.J. A study of the histopathology of gingival hyperplasia in mental patients receiving sodium diphenylhydantoinate. Oral Surg 1967, 23: 774-86.

7. Blumenkrantz N., Asboe-Hansen G. Effect of diphenylhydantoin on conective tissue. Acta Neurol Scan 1974, 50: 302-6.

8. Carl G.F., Smith D.B. The effect of chronic phenytoin treatment on tissue folate concentrations and on the activities of the methyl Synthetic Enzymes in the -- rat. J nutr 113: 2368-74, 1983.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

9. Wong Y.Y., Pharm D. Severe thrombocytopenia associated with phenytoin and cimetidine therapy. Surg Neurol 1985, 23: 169-72.

10. Fincham R.W., Hamilton H.E. Late onset thrombocytopenia with phenytoin therapy. Ann Neurol 1979,6: 370.

11. William T.G., Fine D.G. Anticonvulsant-induced aplastic anemia: Increased susceptibility to toxic drug-metabolites in vitro. Blood 1983, 61: 889-93.

12. Siegel E.G., Danilo J. Phenytoin inhibition of insulin release. Diabetes 1982, 31: 265-69.

13. Klein J.P., Diphenylhydantoin intoxication associated with hyperglycemia. Pediatrics 1966, 69: 463-65.

14. Diphenylhydantoin-induced hyperglycemia and impaired insulin release. Effect of dosage. Diabetes 1971, 20: 177-81.

15. Aiges H.W., Daum F. The effects of phenobarbital and diphenylhydantoin on liver function and morphology. J pediatr 1980. 97: 22-26.

16. Sorrel T.C., Forbes I.J. Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium. The Lancet. Dec 4, 1971, 1233-35.

17. Sandyk R. Transient hemiparesis caused by phenytoin toxicity. S Afr Med J 1983, 64: 493.

18. Chamberlain D.W., Hyland R.H., Diphenylhydanto--
in- induced lymphocytic interstitial pneumonia. Chest --
1986, 90: 458-59.

19. Schmidt D., Haenel F. Therapeutic plasma levels
of phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine: Indivi---
dual variation in relation to seizure frequency and ty--
pe. Neurology 1984, 34: 1252-55.

20. Lund L. Anticonvulsant effect of diphenylhydant--
oin relative to plasma levels. Arch Neurol 1974, 31: --
289-94.

21. Troupin A.S. The measurements of anticonvulsant
agent levels. Ann Int Med 1984, 100: 854-58.