



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Aplicación de la Unión a Proteínas para
el Manejo de la Difenilhidantoína (DFH).

Trabajo Escrito Via Cursos de
Educación Continua

Que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

MARIA INES NUÑEZ CERDA



México, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

Jurado Asignado

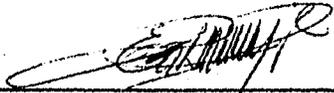
Presidente	Prof:	ANA MARIA VAZQUEZ ALVAREZ
Vocal	Prof:	RAFAEL RION ARRIOLA
Secretario	Prof:	ELIA BROSLA NARANJO RODRIGUEZ
1er Suplente	Prof:	ELENA ZAMBRANO GONZALEZ
2do Suplente	Prof:	MIGUEL CASTREJON SOSA

Sitio donde se desarrollo el tema

Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Biblioteca de la Facultad de Química de la UNAM

Biblioteca de la Facultad de Medicina de la UNAM



ELIA BROSLA NARANJO RODRIGUEZ



MA. INES NUÑEZ CERDA

A MIS PADRES

HÉCTOR NÚÑEZ GUTIERREZ

EDITH CERDA DE NÚÑEZ

POR DARME TODO EL APOYO Y CARIÑO PARA

LOGRAR MIS METAS

INDICE

	Pag.
Introducción	
II Generalidades	4
Antiepilépticos	
Etiología	
Especificidad	
Biofarmacología	
Espectro de Acción	
Margen de Seguridad	
Monoterapia	
Comportamiento	
Dependencia y Adicción	
III PROTEÍNAS	7
Propiedades Fundamentales de las Proteínas	
Caracteres Físicos	
Función	
Unión de Fármacos a la Albúmina del Plasma	

IV EPILEPSIA

16

Historia
Definición
Manifestación
Clasificación
Electroencefalograma
Naturaleza

V FARMACOS ANTIEPILEPTICOS

25

Estructura química
Modo de acción

VI DIFENILHIDANTOÍNA (DFH)

36

Absorción
Distribución
Unión a Proteínas Plásmaticas
Unión de la DFH a Proteínas Plasmáticas
Vida Media
Relación entre Dosis y Concentración en el Suero
Metabolismo
Interacciones
Toxicidad

VII CONCLUSIÓN

64

VIII BIBLIOGRAFÍA

65

INDICE DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1 Fórmulas de Aminoácidos	8
Figura 2. Fórmula Estructural de la DFH	38
Figura 3 Metabolismo de la DFH	54

PREFACIO

Este trabajo se realizó con los conocimientos adquiridos en la División de Educación Continua dentro del programa de titulación de Cuarta Opción.

Con los cursos básicos de :

Sistema Operativo y Windows 5.0

Word 6.0

Excel 5.0

En las instalaciones de Cuarta Opción así como en el Centro de Cómputo de la Maestría de Administración Industrial.

Agradezco las facilidades y asesoría prestada por las siguientes personas:

Ing. Alejandro Vega S, Coordinador de la Maestría de Administración Industrial.

Lic. Oscar Arenas C, Jefe del Departamento de Educación Continua.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los grandes problemas de salud, debido a sus consecuencias médicas y sociales. La definición de epilepsia ha provocado polémica entre las diferentes escuelas neurológicas, lo que creó confusión en la literatura, originando comunicaciones epidemiológicas conflictivas, ya que se utilizaban definiciones distintas. Por esta razón, en 1973, la Liga Internacional contra la Epilepsia y la Organización Mundial de la Salud publicaron un diccionario sobre epilepsia en el que se define a ésta como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas (1).

Para el tratamiento de estos desórdenes, la medicina moderna cuenta con un buen número de fármacos de acción anticonvulsiva. La eficacia de estos fármacos se ha probado ampliamente en diversos estudios clínicos, sin embargo, aunque éstos resultan eficaces para diversas formas de epilepsia, no erradican el origen de la enfermedad. No obstante, aunque se desconozca el mecanismo de su acción debe impulsarse, la investigación sobre el valor terapéutico de fármacos antiepilépticos. El uso de los bromuros como fármacos antiepiléptico con eficacia medible para éste tratamiento, (Locock en 1857, introdujo el primer bromuro) fueron descartados al final del siglo, principalmente a favor del fenobarbital, el bromuro todavía presenta utilidad ocasionalmente, en el tratamiento de la epilepsia en personas que padezcan porfiria en quienes otros medicamentos pueden estar contraindicados, la vida media de éste medicamento es de aproximadamente de 12 días, y se administra en dosis de 3 a 6 g/día en

adultos para obtener valores plasmáticos de 10 a 20 meq/l. Se desconoce el mecanismo de acción de los bromuros de sodio, potasio y amonio, o las mezclas de éstas sales son considerados como obsoletos, y el fenobarbital que al lado de los bromuros es el más antiguo de los medicamentos antiepilépticos actualmente disponibles, se desconoce el mecanismo exacto de acción de éste fármaco, se sabe que prolonga notablemente la potencialización postetánica y fomenta la inhibición presináptica. Datos obtenidos recientemente indican que el fenobarbital puede actuar sólo sobre las neuronas anormales inhibiendo la propagación y suprimiendo la descarga desde los focos epilépticos. Al igual que la Difenilhidantoína (DFH), el fenobarbital disminuye la conductancia de sodio y potasio, pero sólo a concentraciones elevadas.

Los conocimientos, surgidos de las diferentes especialidades de la neurobiología, en los que se emplean técnicas cada vez más exactas, confiables y sofisticadas, permiten suponer que se está cerca de conocer el mecanismo molecular de acción de la Difenilhidantoína (DFH), el fenobarbital y otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC). Sería deseable, por tanto, que el tratamiento y manejo del paciente epiléptico se hiciese de manera más racional, es decir, que estuviese basado tanto en el conocimiento de los mecanismos de la epilepsia como en los efectos moleculares, fisiológicos, farmacológicos y toxicológicos de los fármacos empleados en el tratamiento de la misma.

El efecto farmacológico de un fármaco antiepiléptico está determinado por la cantidad de fármaco libre (no unido a las proteínas plasmáticas o tejidos). La alteración de la unión fármaco-proteína, ya sea por enfermedades o por la administración concomitante de otros

medicamentos, puede inducir a cambios en la concentración del fármaco libre, lo cual tiene consecuencias clínicas muy importantes.

Por lo anteriormente expuesto, el objetivo del presente trabajo es el de resaltar la importancia de conocer los aspectos fundamentales de la unión a proteínas por parte de la DFH, con el fin de que el manejo terapéutico de los pacientes sea el más adecuado.

De este modo, ofreceremos inicialmente un panorama general de lo que son los anticonvulsivantes, para posteriormente concentrarnos en algunos aspectos de la farmacocinética de la DFH, incluyendo la unión a proteínas.

II GENERALIDADES

Antiepilépticos

Respecto al fármaco y en referencia a los requisitos que debe cumplir un medicamento antiepiléptico, se debe tener en cuenta que el antiepiléptico ideal no existe. Esto se debe a la carencia de fármacos entre los cuales el médico pueda escoger el que posea las características farmacológicas, toxicológicas, fisiológicas y bioquímicas que lo hagan el agente de elección para cada tipo de epilepsia. A pesar de ello, el médico, de acuerdo con criterios generales y con su experiencia, debe establecer cuidadosamente el mejor tratamiento para cada paciente; además, debe considerarse que la terapia debe establecerse según cada individuo y la evolución de su padecimiento.

Los requisitos que el antiepiléptico ideal debería cumplir, que sin embargo ninguno de los fármacos disponibles satisfacen plenamente son:

Etiología. Idealmente, el fármaco a utilizar debería atacar la causa de la epilepsia. Para ello, se requeriría conocer con certeza la etiología y la patología del proceso, así como el mecanismo de acción del compuesto a utilizar, pero como esto se desconoce para la mayoría de los antiepilépticos, es conveniente conocer sus efectos farmacológicos, fisiológicos y bioquímicos.

Especificidad. Los antiepilépticos deben actuar específicamente sobre la causa que origina el cuadro epiléptico o sobre el foco epiléptico, cuando éste se haya localizado, para impedir su propagación y anularlo.

Farmacología. Los fármacos que por sus propiedades fisicoquímicas se absorben por el tracto gastrointestinal presentan grandes ventajas, porque son mejor administrados y fácilmente aceptados por el paciente. El adecuado equilibrio entre la absorción, biotransformación y eliminación facilita que los fármacos se puedan administrar en una ó dos dosis orales diarias. Sólo en situaciones especiales de gravedad o urgencia, como el status epilepticus, se justifica la administración endovenosa.

Espectro de acción. Cuanto mayor sea el espectro de acción del fármaco, su utilización se ampliará, porque el tratamiento podría iniciarse aún antes de establecer en definitiva el diagnóstico diferencial, sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que cada fármaco sirve sólo para algunos tipos de epilepsia.

Índice Terapéutico. Medida de seguridad y efectividad relativa de un fármaco se refiere a la dosis letal media (DL₅₀) dividida por la dosis efectiva media (DE₅₀).

Monoterapia. En general, es preferible utilizar un sólo fármaco por la sencillez de su administración, porque se facilita el manejo del paciente y porque se evita la interferencia con otros compuestos. Desafortunadamente, con frecuencia se deben prescribir dos o más medicamentos para el tratamiento de la epilepsia. En este caso, no existen estudios con buenos modelos experimentales, y lo poco que se conoce es el resultado de una investigación superficial sobre la eficacia de la combinación con otros fármacos. Cuando la polifarmacia es obligada, debido a la incidencia de otros padecimientos, se deberá tener cuidado de que el antiepiléptico no interfiera con los otros fármacos. El médico deberá estar preparado para auxiliar al enfermo si éste presenta síntomas adversos, como resultado de la polifarmacia.

Comportamiento. Es importante cuidar que la terapia antiepiléptica no trastorne de modo significativo la conducta del paciente, y no lo excluya como sujeto social.

Dependencia. Dado que la terapia antiepiléptica es prolongada, se buscará que el fármaco elegido no produzca adicción. Se pueden prever que el abuso y la interdependencia de los fármacos alteran la conducta, porque ellos tienden a producir alteraciones físicas y/o psíquicas (2).

III PROTEÍNAS

Las proteínas constituyen las tres cuartas partes, aproximadamente, de los sólidos del cuerpo. Se dividen en proteínas estructurales, fermentos, genes, proteínas transportadoras de oxígeno, proteínas musculares responsables de la contracción y otras que desempeñan funciones específicas fuera y dentro de las células.

Propiedades Fundamentales De Las Proteínas.

Aminoácidos

Los principales elementos de las proteínas son los aminoácidos, de los cuales el cuerpo posee en cantidades apreciables 21. A continuación se esquematiza las fórmulas químicas de éstos 21 aminoácidos, se puede apreciar dos particularidades comunes a todos ellos: cada aminoácido tiene un grupo ácido ($-\text{COOH}$) y un radical de nitrógeno, que suele estar asociado con el radical ácido y se representa habitualmente por el grupo amino ($-\text{NH}_2$).

AMINOÁCIDO _____ **R**

R hidrófoba

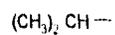
glicina (Gly)



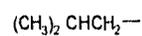
alanina (Ala)



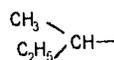
valina (Val)



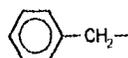
leucina (Leu)



isoleucina (Ile)

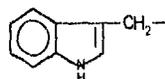


fenilalanina (Phe)



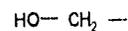
R con heteroátomo inerte

triptofano (Trp)

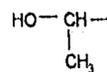


R hidroxílico

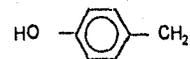
serina (Ser)



treonina (Treo)

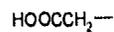


tirosina (Tyr)



R carboxílico

ácido aspártico (Asp)



ácido glutámico (Glu)

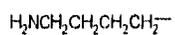


Los aminoácidos naturales son de la forma $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{R} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{COOH} \end{array}$

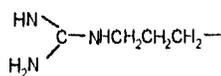
AMINOÁCIDO _____ **R**

R alifático

lisina (Lys)

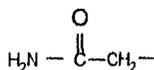


arginina (Arg)

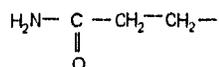


R amídico

asparagina (Asp)



glutamina (Gla)



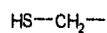
imidazol

histidina (His)

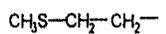


Sulfhidrilo y tioéter

cisteína (Cys)

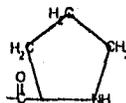


metionina (Met)



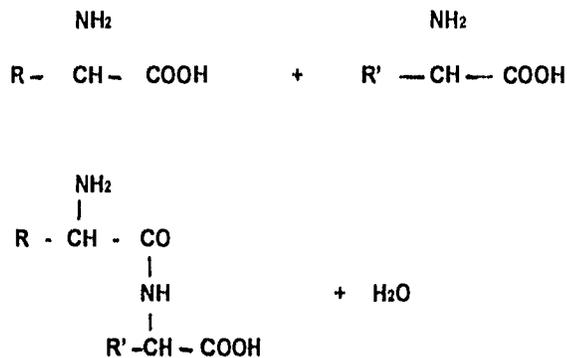
Otros aminoácidos

prolina (Pro)



Enlaces y cadenas peptídicas.

Dentro de las proteínas, los aminoácidos se encuentran combinados en cadenas largas mediante los llamados **enlaces peptídicos**, como se ilustra a continuación:

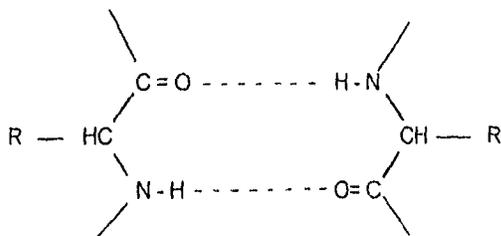


El grupo amino de un aminoácido se combina con el carboxilo del otro. El grupo amino pierde un átomo de hidrógeno, mientras que el carboxilo pierde un hidroxilo que se une al hidrógeno, para formar una molécula de agua.

La nueva molécula sigue presentando un grupo amino y un radical carboxilo; ambos se pueden combinar con otros aminoácidos para formar una **cadena peptídica**.

Otros enlaces de las moléculas proteínicas.

Algunas proteínas no constan de una sola cadena peptídica sino de varias, unidas con otras mediante otros tipos de enlaces, sobre todo puentes de hidrógeno entre los radicales CO y NH:



Además muchas cadenas peptídicas tienen forma fruncida o espiral, y las distintas vueltas están unidas fuertemente mediante puentes de hidrógeno similares al descrito anteriormente. Existen otros tipos de enlace, aparte de los puentes de hidrógeno, como los sulfhídricos, fenólicos, salinos etc.

Caracteres Físicos De Las Proteínas

Proteínas Globulares

La mayor parte de las proteínas del cuerpo adoptan una forma globular o elíptica y reciben el nombre de proteínas globulares. En general, son solubles en agua o soluciones salinas, y conservan su forma globular por el enrollamiento y fruncimiento de las cadenas peptídicas.

No existe una clasificación funcional simple de las proteínas globulares por dos motivos: en primer lugar estas proteínas llevan a cabo literalmente miles de funciones en el cuerpo. En segundo lugar, proteínas de características químicas y físicas muy diferentes a veces llevando a cabo una misma función.

Sin embargo para comodidad pueden clasificarse las diferentes proteínas globulares fundándose en sus propiedades químicas como sigue:

Las albúminas son proteínas simples de peso molecular bajo, fácilmente solubles en agua. Constituyen las principales proteínas del plasma, pero también existen en pequeñas cantidades dentro de las células.

Las globulinas también son proteínas simples solubles en solución salina, pero poco solubles en agua, como la albúmina, también existen en grandes cantidades en el plasma y se hallan presentes ampliamente dentro de las células. Los productos conjugados de las globulinas constituyen la mayor parte de enzimas celulares.

Las histonas y protaminas son proteínas fuertemente básicas por la gran cantidad de aminoácidos que contienen sus moléculas. Constituyen las principales proteínas unidas a los ácidos nucleicos para formar nucleoproteínas.

Proteínas Fibrosas

Muchas de las proteínas altamente complejas son fibrilares, y reciben el nombre de proteínas fibrosas. En ellas las cadenas peptídicas son alargadas y varias cadenas separadas se conservan unidas en haces paralelos con uniones cruzadas. Los principales tipos de proteínas fibrosas son los siguientes: 1) **colágenas**, las proteínas estructurales del tejido

No existe una clasificación funcional simple de las proteínas globulares por dos motivos: en primer lugar estas proteínas llevan a cabo literalmente miles de funciones en el cuerpo. En segundo lugar, proteínas de características químicas y físicas muy diferentes a veces llevando a cabo una misma función.

Sin embargo para comodidad pueden clasificarse las diferentes proteínas globulares fundándose en sus propiedades químicas como sigue:

Las albúminas son proteínas simples de peso molecular bajo, fácilmente solubles en agua. Constituyen las principales proteínas del plasma, pero también existen en pequeñas cantidades dentro de las células.

Las globulinas también son proteínas simples solubles en solución salina, pero poco solubles en agua, como la albúmina, también existen en grandes cantidades en el plasma y se hallan presentes ampliamente dentro de las células. Los productos conjugados de las globulinas constituyen la mayor parte de enzimas celulares.

Las histonas y protaminas son proteínas fuertemente básicas por la gran cantidad de aminoácidos que contienen sus moléculas. Constituyen las principales proteínas unidas a los ácidos nucleicos para formar nucleoproteínas.

Proteínas Fibrosas

Muchas de las proteínas altamente complejas son fibrilares, y reciben el nombre de proteínas fibrosas. En ellas las cadenas peptídicas son alargadas y varias cadenas separadas se conservan unidas en haces paralelos con uniones cruzadas. Los principales tipos de proteínas fibrosas son los siguientes: 1) **colágenas**, las proteínas estructurales del tejido

conectivo, tendones, cartilago y huesos; 2) **elastinas**, que constituyen las fibras elásticas de tendones, arterias y tejido conectivo; 3) **queratinas**, las proteínas estructurales de pelos y uñas, y 4) **actina y miosina**, las proteínas contráctiles del músculo.

Las proteínas fibrilares constituyen las principales proteínas estructurales del cuerpo, es importante conocer algunas de sus características físicas. En general, las fibrillas son muy resistentes, capaces de alargarse y luego enrollarse nuevamente para recuperar su longitud normal; estas son las propiedades de **elastómeros**. Otra característica de las proteínas fibrilares es su tendencia a adaptarse, o sea, que cuando se alargan por cierto tiempo, su longitud básica gradualmente se transforma en la longitud por la tracción, pero si la tensión en los dos cabos de las fibrillas desaparece, estas se retraen hasta una longitud cada vez menor (85).

Proteínas Conjugadas

Además de las proteínas simples, globulares y fibrosas, muchas están combinadas, en forma de proteínas conjugadas con sustancias no proteínicas.

Incluyen las siguientes:

Las nucleoproteínas, combinaciones de proteínas simples y ácido nucleico. Las nucleoproteínas de desoxirribosa son los constituyentes principales de los genes; las nucleoproteínas de la ribosa llevan a cabo funciones enzimáticas en el citoplasma necesarias para la síntesis de proteínas.

Las mucoproteínas son un tipo de proteínas conjugada que contiene grandes cantidades de polisacáridos complejos.

Además de estos tipos importantes de proteínas, están las lipoproteínas que contienen materiales lípidos, las cromoproteínas (como hemoglobina y citocromos) que contienen agentes coloreados, las fosfoproteínas que contienen fósforo, y las metaloproteínas, con magnesio, hierro, cinc u otros iones metálicos que constituyen muchas enzimas (85).

Unión De Fármacos A La Albúmina Del Plasma

Diversos fármacos tienen gran afinidad por la albúmina del plasma, y de ellos muchos no son fijados en grado importante por otros constituyentes tisulares.

La composición aminoácida de la albúmina, las cadenas laterales básicas y amínicas de éstos aminoácidos ofrecen posibilidades para uniones iónicas con moléculas de fármacos, por ejemplo, los grupos ϵ -amino de los residuos de lisina son ionizados de preferencia al pH del plasma y es posible que participen en la unión de fármacos ácidos.

Con los valores del pH del plasma, la albúmina tiene una carga aniónica neta (su punto isoeléctrico está en pH 4.9). La albúmina tiene gran capacidad, pero poca afinidad, para la mayor parte de fármacos catiónicos. Sin embargo, muchas sustancias ácidas se unen firmemente a la albúmina; varias de ellas manifiestan gran afinidad, pero los sitios de unión pueden tener poca capacidad. Se piensa que el enlace de hidrógeno que incluye el grupo hidroxilo de las cadenas laterales serina de la albúmina es especialmente importante para la unión de fármacos con grupos carboxilo. Los enlaces de hidrógeno de este tipo son más fuertes que los que se forman con átomos de nitrógeno; las fuerzas de unión son de unos 25 y 10 KJ/mol, respectivamente.

Las cadenas laterales hidrófobas de los residuos de aminoácidos en la albúmina ofrecen la posibilidad de unión con moléculas correspondientes de fármaco. De hecho, muchos fármacos liposolubles se unen firmemente a la albúmina del plasma.

Diversas sustancias endógenas se unen a la albúmina del plasma (CUADRO # 1), y su presencia afecta la unión de los fármacos; las propiedades de unión de la albúmina dependen en particular de la cantidad de ácidos grasos asociados con ella (85).

Cuadro # 1. Constituyentes normales del plasma unidos a la albúmina plasmática

Adenosina	Ácidos grasos
Ácido ascórbico	Histamina
Sales biliares	Fosfato de piridoxal
Bilirrubina	Tiroxina
loes de calcio	Triptofano
Ácido úrico	

Cuadro # 2. Unión de fármacos ácidos a la albúmina del plasma

Porcentaje unido	Fármacos antibacterianos	Fármacos diversos
100-98	Dicloxacilina Sulfafenazol Sulfasalacina	Carbenoxolona Glibenolamida Ibuprofén Fenilbutazona
98-95	Cloxacilina Flucloxacilina Acido nalidíxico	Furacimida Indometacina Wafranina
95-85	Nafcilina Oxacilina Sulfametizol Sulfametoxidiacina	Acetazolamida Cloropropamida Diazóxido Fenitoína
85-70	Dapsona Fenoximetil paniclina Sulfafurazol Sulfameracina	Aspirina Cromoglicato Metohexitona Tiopental
70-50	Acido aminosalicílico Bencilpenicilina Carbenicilina Nitrofurantoina Sulfadiacina Sulfametoxazol	Amilobarbitona Clorotiácida Pentobarbital Fenobarbital
Menos del 50% (% en paréntesis)	Ampicilina (23) Cefalexina (15) Cefaloridina (20)	Butobarbital (26) Etosuximida Metrotexato (25)

Cuadro # 3. Unión de fármacos básicos a la albúmina del plasma

% de unión	Fármaco
100-98	Diacepam
98-95	Dupivacaína, etiodocaína
95-85	Amitriptilina, propanolol, quinidina
85-70	Alprenolol, difenhidramina, gentamicina.
70-50	Clorometiazol, cloroquina, tetraciclina.
50-30	Atropina, morfina, estreptomina
Menos del 30% (% en paréntesis)	Clonidina (20), Kanamicina (2), teofilina (15)

IV EPILEPSIA

Historia

La epilepsia es un síndrome caracterizado por bruscas alteraciones pasajeras de la función cerebral que producen síntomas motores, sensitivos, autonómicos o psíquicos, frecuentemente acompañados de pérdida del conocimiento.

El término epilepsia proviene de la palabra griega que significa "tomar posesión de" y refleja la idea, que todavía persiste en algunas sociedades primitivas y predominó en Europa hasta el siglo XVIII, según el cuál los síntomas raros que frecuentemente presentan los epilépticos sin tratamiento son indicación de que el paciente está poseído por el diablo.

Pueden encontrarse referencias a esta enfermedad hasta 2 080 años antes de Jesucristo en el Código de Hammurabi, Rey de Babilonia. Hipócrates , en 400 a J.C aproximadamente se opuso a la explicación sobrenatural de la epilepsia y la atribuyó correctamente a una función anormal del cerebro. Galeno (siglo II d.J.C.) reafirmó los puntos de vista de Hipócrates, pero los mitos acerca de la epilepsia prosiguieron.

Está muy extendida la idea de que la epilepsia es indicación de poca inteligencia, y que personas de capas sociales bajas tienen mayor tendencia a sufrir la enfermedad.

Algunos defectos del enfécalo que originan epilepsia también pueden causar estado mental subnormal; por este motivo la distribución del cociente de inteligencia entre las personas epilépticas se desvía hacia el extremo inferior de la escala. Sin embargo, la epilepsia *per se* no es un determinante del nivel de inteligencia. El número más alto de epilépticos en clases socioeconómicas bajas es el resultado más bien que causa de la epilepsia. En otras palabras,

epilépticos sin buen tratamiento pueden tener dificultad creciente para obtener trabajo, y su estado empeora. Las dificultades principales que acompañan a la epilepsia son de tipo psicológico. Hay gran frecuencia de trastornos psiquiátricos en la población epiléptica. Algunos epilépticos desarrollan trastornos psiquiátricos directamente a consecuencia de una lesión encefálica que también les produce los ataques.

En tiempos de Hipócrates el tratamiento de la epilepsia incluía testículo de hipopótamo y sangre de tortuga. Durante el siglo XVII fué con enemas, purgantes y fermentos, o sea el tratamiento estandar para liberar el cuerpo de los demonios. Pero al llegar el siglo XVIII se abandonó la idea de que la enfermedad fuera de origen demoniaco, subsidiada por otra idea equivocada, según la cuál dependía de excesos sexuales y de masturbación. Esta idea alcanzó un máximo extraño a fines del siglo XIX, cuando se recomendó la castración como tratamiento de los varones epilépticos.

Sin embargo, hecho paradójico, la concepción errónea acerca de la sexualidad en la etiología de la epilepsia, fué por azar el motivo del primer tratamiento medicamentoso eficaz en 1857. El bromuro potásico había adquirido una reputación injustificada de depresor del libido, y esto hizo que Sir Charles Locok ensayara el bromuro en pacientes epilépticos.

Los resultados fueron beneficiosos, no porque los bromuros posean actividad anafrodisiaca alguna, sino porque deprime el Sistema Nervioso Central (SNC). Desafortunadamente la eficacia de los bromuros reforzó temporalmente la idea de cierta asociación entre la masturbación y la epilepsia, pero al iniciarse el siglo XX esta idea en la opinión médica prácticamente desapareció.

Actualmente los bromuros todavía se ensayan cuando otros fármacos fracasan.

El adelanto más importante en el tratamiento se logró en 1912 cuando Hauptman, en Alemania, describió la eficacia del fenobarbital en la epilepsia de gran mal. El siguiente avance importante fue poco antes de la guerra de 1939-45 cuando se prepararon las hidantoínas en Estados Unidos; luego, en 1945, la primera de las succinimidas proporcionó un adelanto importante en el tratamiento de la epilepsia del pequeño mal. Algunas benzodiacepinas (en particular diacepam, nitracepam y clonacepam) han demostrado su utilidad en la epilepsia mioclónicas y, por inyección intravenosa, en el estado epiléptico. Por lo tanto del número de fármacos eficaces ha aumentado, de manera que se dispone de muchas alternativas cuando el fármaco de primera elección resulta ineficaz o no es tolerado.

Durante la década de 1930 el desarrollo del electroencefalógrafo brindó un medio útil para diagnóstico diferencial de epilepsia y para localizar el sitio de la lesión. Técnicas quirúrgicas brindan la posibilidad de un tratamiento adecuado de la epilepsia en algunos casos que no responden a la medicaciones, pero la mayor parte de los epilépticos se tratan satisfactoriamente con fármacos, y pueden llevar una vida prácticamente normal (85).

Definición

La epilepsia es el más importante de los desórdenes convulsivos, por lo que la mayoría de las investigaciones experimentales y clínicas sobre convulsiones, se han enfocado al estudio de la naturaleza y tratamiento de este síndrome. La epilepsia puede ser definida como una disritmia cerebral paroxística, autosustentada y autolimitada caracterizada por descarga electroencefalográfica excesiva, con perturbación de la conciencia y puede asociarse o no con movimientos corporales o hiperactividad del sistema nervioso autónomo (38).

Es el más importante de los desórdenes convulsivos, por lo que la mayoría de las investigaciones experimentales y clínicas sobre convulsiones, se han enfocado al estudio de la naturaleza y tratamiento de este síndrome.

Existen dos tipos: a) la epilepsia sintomática u orgánica, que se debe a lesiones cerebrales evidentes, como tumores, compresión por fractura, lesiones meningoencefálicas, y que requiere generalmente tratamiento quirúrgico; b) la epilepsia esencial o idiopática, de causa desconocida, que además de ser la más importante es la que se observa con más frecuencia.

Se considera a la epilepsia como un distimia cerebral paroxística (49), análoga a las arritmias que perturban la función cardíaca y caracterizada por descargas electroencefalográficas sincrónicas anormales y excesivas -hipersincronización-, y que se acompañan generalmente de alteración o pérdida de la conciencia.

Manifestación

Todos los tipos de ataque epiléptico comienzan con una descarga paroxística anormal de neuronas del cerebro. Esta descarga puede difundirse localmente a grupos vecinos de neuronas, o puede viajar siguiendo, los axones hasta los grupos más distantes de neuronas, donde el efecto puede ser de excitación o de inhibición (38). Al lugar de origen de la descarga se le denomina el "foco". El registro obtenido con el electroencefalograma (EEG) sólo representa la actividad de una pequeña proporción de la superficie total del cerebro, pero durante un episodio epiléptico la actividad anormal desde el foco se difunde, y el trazado EEG suele estar cambiado.

Las manifestaciones de la crisis epiléptica dependen de las neuronas afectadas. Cuando la descarga sigue limitada a una pequeña parte de la corteza y es de breve duración, puede no originar síntomas manifiestos, pero sí puede descubrirse en el EEG. Cuando está afectado el sistema motor hay pérdida de poder voluntario y generalmente espasmos tónicos (aumento del tono) o clónicos (contracción y relajación repetitivas) o ambos al unísono.

Cuando interviene una parte importante de la corteza, o partes específicas del sistema activador reticular, el paciente pierde el conocimiento. Si la descarga se limita a zonas sensoriales de la corteza, sufre alucinaciones de tipo visual, auditivo, gustativo, olfatorio o de la noción del tiempo (86).

Clasificaciones

Existen varias clasificaciones de la epilepsia basadas en el lugar de origen de la descarga, las manifestaciones clínicas, o los cambios del EEG, esto es se describen cuatro formas principales, a saber, gran mal, pequeño mal, epilepsia psicomotora y crisis focales.

El gran mal o epilepsia mayor es la forma más común; el ataque convulsivo es precedido por un *aura* o aviso -mareos, luces- y consiste en pérdida de conocimiento (caída), seguida de convulsiones, primero tónicas -rigidez- y luego clónicas -movimientos sin crónicos-, para terminar en un estado de agotamiento y sueño; terminado el ataque existe siempre amnesia con respecto al mismo. El EEG muestra en la fase tónica una actividad eléctrica rápida 12 a 15 por segundo, mientras que en la fase clónica se produce una serie de ondas

sincrónicas en espiga, más bien lentas, 8 a 10 por segundo, siempre generalizadas. El estado epiléptico o estado de mal epiléptico consiste en accesos continuos, subintrantes, sin recuperación de la conciencia entre los mismos, es un cuadro sumamente grave, que puede ser mortal.

El pequeño mal o epilepsia menor consiste en una triada: a) ausencia: pérdidas transitorias de la conciencia; b) mioclonias: sacudidas musculares distribuidas irregularmente, c) crisis aquinéticas, con pérdidas brusca del tono postural (caída). El EEG muestra ondas rápidas y lentas -espiga y onda-, tres pares por segundo, trazado generalizado típico e inconfundible.

La epilepsia psicomotora o automatismo consistente en accesos caracterizados por trastornos de la conciencia, sin convulsiones, durante los cuales existe un comportamiento automático, fuga, confusión o realización de actos irracionales, hasta delitos, quedando siempre amnesia consecutiva. El EEG revela una serie de ondas lentas, de forma cuadrada por lo general -alrededor de 6 por segundo-, y habitualmente localizadas en la región temporal, pero que pueden extenderse. Se acepta que la epilepsia psicomotora se origina generalmente en un foco patológico en el lóbulo temporal, en su cara interna, abarcando el núcleo amigdaloides y el hipocampo -epilepsia temporal-, tratándose pues de crisis focales o parciales.

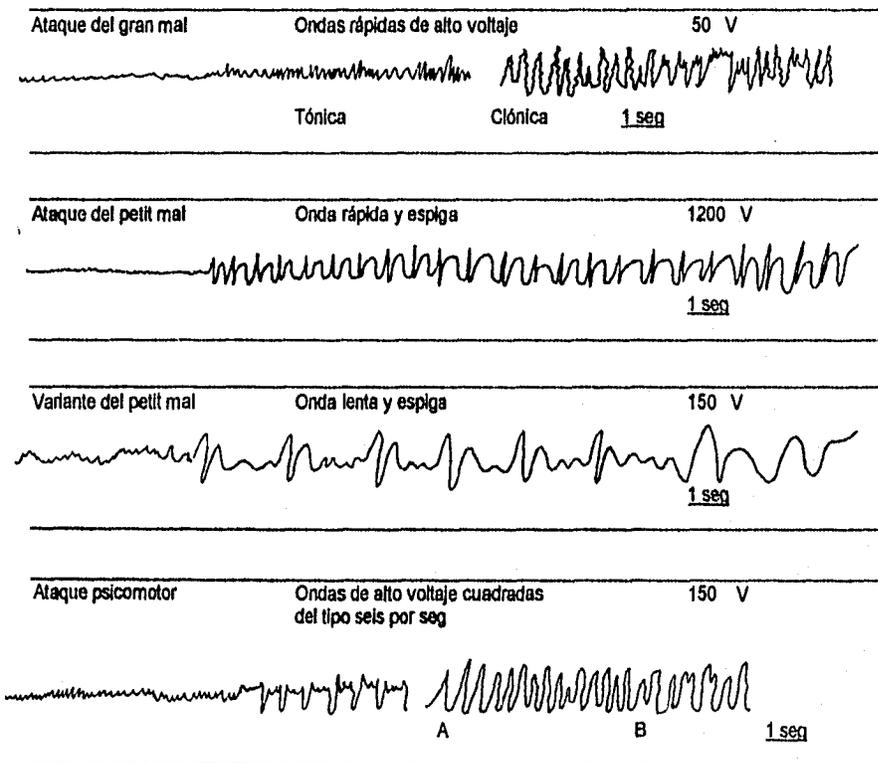
Las crisis focales motoras o Jacksonianas se deben siempre a lesiones orgánicas que afectan la corteza cerebral motora; consisten en convulsiones clónicas localizadas en una parte

del cuerpo, un miembro, que pueden luego generalizarse, sin pérdida de conciencia. El EEG es el del gran mal, pero localizado en ciertas áreas.

Desde el punto de vista farmacológico, se incluye esta última forma en el gran mal, pues los fármacos correspondientes actúan siempre en ambas formas, por lo que la descripción queda reducida así a tres formas fundamentales de epilepsia.

Dichas formas pueden coexistir, lo cual es frecuente, en un mismo paciente, y las mismas pueden también estar imbricadas (86).

ELECTROENCEFALOGRAMAS EN LAS TRES FORMAS DE EPILEPSIA.



Naturaleza De Los Ataques Epilépticos

Causas De Epilepsia

Las causas conocidas de epilepsia pueden resumirse:

1) Factores genéticos: El peligro de la denominada epilepsia idiopática aumenta por acción de factores genéticos.

2) Factores prenatales y del nacimiento. La asfixia neonatal, el traumatismo del parto , y ciertas anomalías congénitas pueden causar lesión del cerebro que originen trastornos epileptiformes.

3) Infección. La infección del sistema nervioso (por ej. meningitis, absceso cerebral, encefalitis viral) puede acompañarse de epilepsia; o la epilepsia puede ser consecuencia tardía de la lesión cerebral causada por la infección. La lesión puede ser localizada, como suele ocurrir en caso de absceso cerebral, o puede ser difusa como en la encefalitis viral.

4) Factores tóxicos. Son frecuentes ataques epilépticos como consecuencia tardía de intoxicación por plomo o mercurio. Las dosis elevadas de fenoliacinas neurolépticas, antidepresores tricíclicos o antihistamínicos, pueden producir convulsiones. La penicilina tiene acción epileptógena sobre el cerebro, esta puede manifestarse cuando se administra dentro de

las meninges, o cuando la resistencia para su paso a través de la barrera hematoencefálica es poca (por ej. meningitis).

5) Supresión de medicamentos. La brusca supresión de diversos medicamentos que deprimen el sistema nervioso central (por ej. etanol, barbitúricos, meprobamato) puede desencadenar episodios convulsivos, sobre todo si el fármaco se ha utilizado en dosis elevadas y por largo tiempo.

6) Lesión cerebral. Una de las causas primarias de epilepsia es un accidente que produjo lesión de la cabeza especialmente si incluyó fractura o hematoma con depresión.

7) Trastornos metabólicos nutricionales. Es sabido que existe relación entre trastornos metabólicos y crisis epilépticas, aunque poco se conoce los mecanismos que intervienen. Procesos que pueden desencadenar crisis incluyen desequilibrio de electrolitos y agua, hipoglucemia, fenilcetonuria, porfiria, enfermedades por almacenamiento de lípidos y deficiencia de piridoxina (vitamina B₆).

8) Trastornos circulatorios, neoplasias y enfermedades degenerativas por envejecimiento. Estos factores pueden causar lesión cerebral que cause epilepsia de comienzo tardío en personas de edad avanzada.

En individuo susceptibles, las crisis pueden desencadenarse por diversos factores, incluyendo hiperpirexia, hipoxia, hipoglicemia, alcalosis respiratoria o metabólica, y luz centelleante (osea por estimulación fótica) (86).

V FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

Con el nombre de fármacos antiepilépticos o anticonvulsivantes se designan aquellos depresores centrales que contienen la propiedad de suprimir selectivamente las crisis de la epilepsia en sus diversas formas, impidiendo su aparición (85).

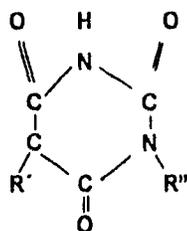
Debe señalarse que todos los depresores no selectivos del sistema nervioso central - anestésicos generales, hipnóticos- son capaces de actuar como anticonvulsivantes en todos los tipos de convulsiones, y también en el gran mal epiléptico si se administran a dosis elevadas, pero justamente dicha acción anticonvulsivante se acompaña de los síntomas de depresión central -anestesia general, hipnosis -, que los hacen inconvenientes en el tratamiento de la epilepsia, salvo en casos especiales -estado epiléptico-. Por el contrario los fármacos antiepilépticos poseen una acción selectiva que suprime los ataques en dicha enfermedad, sin provocar mayor depresión del sistema nervioso central.

La epilepsia es una enfermedad sumamente frecuente y afecta a alrededor de un 1.5 por ciento de la población, no es extraño pues, que la investigación haya sido intensa en esa rama de la farmacología (38).

El empleo de pruebas de selección en animales ha permitido el desarrollo de muchos fármacos antiepilépticos eficaces relacionados químicamente con el fenobarbital. Los grupos químicos principales a los cuales pertenecen estos fármacos son: 1) barbitúricos, (que pueden

clasificarse como primidintrionas), 2) primidindionas, 3) hidantoínas, 4) oxazolidindionas, 5) succinimidas, 6) acilureas, y 7) propionamidas

Las fórmulas químicas de los principales miembros de estos grupos se indican a continuación:

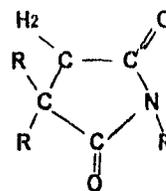


Barbitúricos

Fenobarbital: R = Et, R' = Ph, R'' = H

Metilfenobarbital: R = Et, R' = Ph

R'' Me

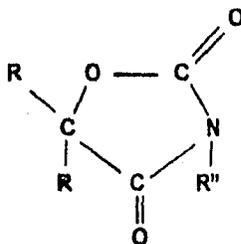


Succinimidas

Fenosuximida (Milontin): R = H, R' = Ph, R'' = Me

Metosuximida (Colontin): R = Me, R' = Ph, R'' Me

Etosuximida (Zarotin): R = Me, R' = Et, R'' = H

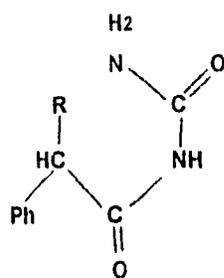


Oxazolidindonas

Troxidona (Trimetadiona): R = Me, R' = Me

Aloxidona: R = Me, R' = H, R'' = CH₂CH:CH₂

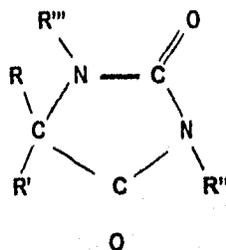
Parametadiona: R = Me, R' = Et, R'' = Me



Acilureas

Fenacemida: R = H

Feneturida: R = Et



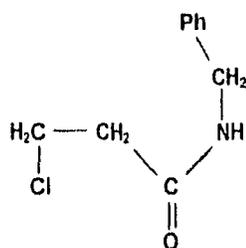
Hidantoinas

Fenitoína (Difenilhidantoina): R = R' = Ph, R'' = R''' = H

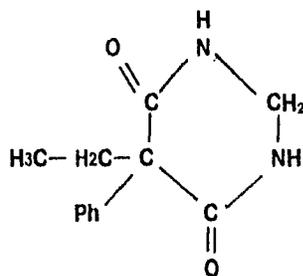
Metoína (Mesantoina): R = Et, R' = Ph, R'' = Me, R''' = H

Etotoína: R = R' = Ph, R'' = Et, R''' = H

Metetoína Mesoantoina: R = R' = Ph, R'' = H, R''' = Me

**Propionamida**

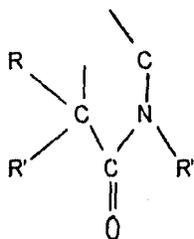
Benclamida

**Primidindiona**

Primidona Las fórmulas se han dispuesto para demostrar su similitudes químicas con los
barbitúricos,

Me = metilo, Et = etilo, Ph = fenilo

Todos los compuestos indicados anteriormente tienen una parte química común, que se explica como sigue, para actividad contra el gran mal, parece tener importancia un sustituto aromático en R. El sustituto en R' suele ser un pequeño grupo arilo, excepto en algunas hidantoínas donde R y R' son fenilos. Cuando el sustituto en R'' es un grupo metilo la potencia aumenta, probablemente porque la N-metilación disminuye la ionización permitiendo una penetración más fácil hacia el lugar de acción. Un grupo carbonilo resulta esencial, y dos suelen aumentar la potencia.

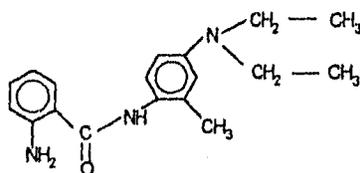


Algunos de los fármacos anteriores son convertidos metabólicamente en otros de la misma serie. Así el metilfenobarbital es desmetilado dando fenobarbital, y la primidona se oxida dando fenobarbital. La metoína (metilhidantoína) es desmetilada dando metetoína (85).

Los compuestos de benzodiazepina, diacepam, nitrazepam, y clonazepam son fármacos importantes para el control de la epilepsia. Los tres son útiles en la epilepsia mioclónica y, por inyección intravenosa, en el estado epiléptico. El clonazepam es un miembro nuevo de la serie. Puede ser eficaz para todos los tipos de epilepsia. Los efectos secundarios suelen ser menores. Incluyen somnolencia pasajera y, en ocasiones, ataxia, confusión, vértigo,

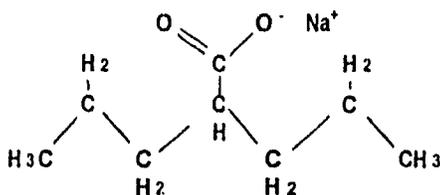
trastornos del apetito, la micción y la defecación. En lactantes la droga puede causar hipersecreción salival y bronquial.

Atolide es un nuevo fármaco, que está en investigación clínica. La carabacepina, es un antiepiléptico que guarda poca similitud con los anteriores, de hecho, guarda relación con el fármaco antidepresor tricíclico imipramina (86).



ATOLIDE

El valproato sódico difiere químicamente de todos los demás antiepilépticos. Su acción anticonvulsiva se observó primeramente en 1963, y ha sido sometido desde entonces a varios ensayos clínicos. Ejerce una acción útil suprimiendo las crisis en diversos tipos de epilepsia, incluyendo crisis mioclónicas pero tiene muy poca acción sobre la epilepsia del lóbulo temporal (psicomotora). El valproato sódico puede utilizarse solo o combinado con otros fármacos antiepilépticos. Tiene una semidesintegración de aproximadamente 10 horas y se elimina principalmente por la orina (85)



Valproato sódico

A continuación se señalan los principales antiepilépticos, los tipos de epilepsia contra los cuales actúan, y los principales efectos indeseables que producen:

Clase química	Farmaco	Tipo de epilepsia	Principales efectos indeseables y tóxicos
Barbitúricos	Fenobarbital	Gran mal, psicomotora	Somnolencia, depresión, cefalea, trastornos visuales, reacciones cutáneas alérgicas, enfermedad hemorrágica neonatal, deficiencia de vitamina D
Pirimidindionas	Primidona	Gran mal, psicomotora focal	Somnolencia, ataxia, náuseas, vómito, vértigo, irritabilidad, cefalea, trastornos visuales, erupciones cutáneas, edema, poliuria, trastorno de la función sexual, anemia megaloblástica que responde al ácido fólico.
Hidantoinas	Fenitoína Metoina Etotoina Metetoina	Gran mal, psicomotora	Vertigo, náuseas, exantemas cutáneos, temblores, fiebre, ataxia confusión mental, ocasionalmente graves trastornos cutáneos, deficiencia de vitamina D, enfermedad hemorrágica neonatal.
Oxazolidindionas	Troxidona	Pequeño mal.	Fotofobia, náuseas, alopecia, erupciones cutáneas, vértigo, cefalea, fatiga, debilidad, visión borrosa, graves discrasias sanguíneas y reacciones cutáneas, hepatitis.

Clase química	Farmaco	Tipo de epilepsia	Principales efectos indeseables y tóxicos
Succinimidas	Fenosuximida Fensuximida Metasoximida Etosuximida	Pequeño mal	Apatía, somnolencia, ligera euforia, cefalea, ataxia, anorexia, náuseas, trastornos gástricos, exantemas cutáneos, psicosis, parkinsonismo, fotofobia, discrasias sanguíneas, albuminuria.
Acilureas	Fenacemidas Fenetunida	Gran mal, psicomotora	Anorexia, ataxia, albuminuria, glucosuria, anemia aplásica.
Propionamidas	Beclamida	Gran mal, psicomotora	Vértigo, nerviosismo, trastorno gastrointestinal, exantema cutáneo.
Succinimidas	Carbamacepina	Gran mal, psicomotora	Ataxia, vértigo, somnolencia, diplopía, boca seca, náuseas, vómitos, disfunción hepática, ictericia.
Benzenosulfonamida	Sulfiamo	Mioclónica Focal Psicomotora	Ataxia, anorexia, letargia, hiperpnea, parestesia de cara y extremidades, náuseas, pérdida de peso, cambios psíquicos, dolor abdominal, leucopenia, estado epiléptico
Benzodiazepinas	Diazepam Nitrazepam Clonazepam	Mioclónica, estado epiléptico (vía intravenosa)	Somnolencia, ataxia, hipotensión, visión borrosa, depresión respiratoria.
Dipropilacetato	Valproato sódico	Gran mal, pequeño pequeño mal, mioclónica.	Pocos casos publicados

ESTRUCTURA QUÍMICA

Los cuatro grupos principales de fármacos anticonvulsivos constituyen variaciones sobre un tema químico similar. Un grupo se caracteriza por el núcleo hexagonal de los barbitúricos, el cuál se ha reducido a un anillo pentagonal en el caso de los otros grupos. Las hidantoínas poseen un átomo de nitrógeno en la posición 1 del anillo pentagonal; las oxazolidonas tienen un átomo de oxígeno en esa posición, y las succinimidas un átomo de carbono.

Los sustituyentes en la posición 5 en cualquiera de estas clases puede ser una combinación de grupos aromáticos y alifáticos (por ej, grupos fenilo y etilo en el caso del fenobarbital), dos grupos aromáticos (por ej, fenitoína ó Difantin) o una mezcla de dos grupos alifáticos (por ej, mefenitoína, oxazolidonas y fensuximida).

Generalmente se prefieren los compuestos que no son N-metilados, ya que es muy probable que el organismo produzca rápidamente una N-demetilación(86).

Modo De Acción De Los Fármacos Anticonvulsivantes.

Se acepta que los fármacos antiepilépticos actúan sobre las neuronas normales impidiendo su "detonación" desde el foco epileptógeno anormal pues: a) los fármacos son capaces muchas veces de suprimir los ataques convulsivos, sin desaparición de las anomalías del EEG, lo que indica que el foco patológico no se suprime, sino solamente la difusión de la descarga, b) todos los fármacos antiepilépticos modifican la propiedad del cerebro de responder a estímulos convulsivantes, y justamente por eso se ha propugnado una serie de pruebas, con el fin de someter al cerebro a distintos tipos de estímulos, utilizando en especial

animales y personas no epilépticas, para estudiar los efectos sobre la excitabilidad de las neuronas cerebrales sanas.

Muchos productos sufren transformación por vías metabólicas, antes de ser excretados. En dichas modificaciones participan fundamentalmente las enzimas microsómicas del hígado. En términos generales, dichos sistemas funcionan menos satisfactoriamente en el neonato que en sujetos de mayor edad, y alcanzan la madurez en lapsos variables después del nacimiento (86).

VI DIFENILHIDANTOÍNA

La Difenilhidantoína es el antiepiléptico no sedante más antiguo, fue sintetizada por Biltz desde 1938 y se estudió como hipnótico (2). Posteriormente, este compuesto lo utilizaron, Merrit y Putman para probar su eficacia como anticonvulsivante, contra convulsiones inducidas mediante electrochoque en gatos (3).

Más tarde, estos investigadores realizaron minuciosos estudios para determinar el poder anticonvulsivante de la DFH ante numerosos modelos experimentales y cuadros clínicos. Sus resultados iniciaron una nueva era en el tratamiento de la epilepsia y en la investigación acerca del mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos.

La introducción de la DFH a la terapéutica clínica demostró rápidamente la superioridad de este compuesto sobre los bromuros y el fenobarbital, y se estableció la importancia de que los antiepilépticos estuvieran desprovistos de efectos sedantes e hipnóticos.

La DFH (5,5-difenilhidantoína, 5,5-difenil-1,2,4-imidazolidindiona, Dilantin, Fenitoína, Epamín) (figura 2), $C_{15}H_{12}N_2O_2$ Peso molecular 252.26 g/mol. C 71.41%, H 4.8%, N 11.11%, O 12.68%. p.f de -295 a 298 °C, es un ácido orgánico débil con pKa de 8.3. Es poco soluble en agua, pero se disuelve fácilmente en soluciones alcalinas (hidróxido de sodio). Es un polvo blanco cristalino de sabor amargo, su sal sódica es altamente soluble en agua y en alcohol. En el plasma, su solubilidad aparente es de aproximadamente 75 mg/ml, debido a que el exceso del fármaco se une a las proteínas.

Químicamente es una hidantoína con un sustituto difenilo. Los sustituyentes en la posición 5 le confieren propiedades sedantes. Los enantiómeros de la fenitoína son equipotentes.

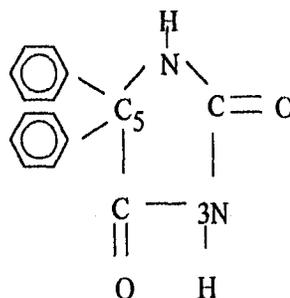


FIGURA 1. FORMULA ESTRUCTURAL

De los diversos fármacos antiepilépticos comunmente usados, la DFH ha sido la más estudiada debido a su mayor uso, a la facilidad de medir su concentración en suero y a sus propiedades farmacocinéticas que son responsables de las diferentes reacciones al fármaco (4).

Vía De Administración

La absorción de la DFH después de su ingestión oral es lenta, a veces variable, y ocasionalmente incompleta. Se han detectado diferencias significativas en la biodisponibilidad de los preparados farmacéuticos orales (6) por lo que los pacientes deben tratarse con productos de un sólo fabricante. 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 del fármaco entre las dosis.

La DFH es administrada comunmente como sal de sodio o como ácido. El factor más importante en la absorción de la DFH no es la presentación sódica o ácida sino más bien el tamaño de la partícula y los aditivos farmacéuticos. Como ácido, la forma microcristalina tiene una mayor superficie de disolución y presenta problemas de biodisponibilidad. La sal de sodio presenta macrocristales y es fácilmente absorbida, debido a que ésta es más soluble que la forma ácida.

Otro factor importante, es la naturaleza del excipiente. Que puede influir en la biodisponibilidad al alterar el grado de solubilidad de las partículas. En Australia se presentaron varios casos de intoxicación con DFH cuando los fabricantes de este fármaco cambiaron el excipiente de sulfato de calcio por lactosa (5), lo que provocó un incremento inesperado en la biodisponibilidad, aumentando las concentraciones del fármaco en la sangre.

Del estómago pasa a duodeno donde el pH es aproximadamente de 7 a 7.5, la mayor parte del fármaco se encuentra ionizado, y por lo tanto es más soluble en el fluido intestinal. Las sales biliares también incrementan la solubilidad del fármaco, además de que el área de absorción es considerablemente mayor en el duodeno.. La porción distal del duodeno es también el sitio de máxima reabsorción de la DFH cuando ésta se administra por vía intravenosa (4).

En el hombre, la dosis oral usual es de 100 mg y ésta se encuentra en una cantidad de fluido mucho menor a 1000 ml, es de esperarse por lo tanto, que exista una gran parte que no esta completamente disuelta. Esta porción puede solubilizarse sólo después de que el fármaco disuelto es absorbido, un proceso que se ve limitado por el hecho de que la solubilidad de la DFH en la sangre es de sólo 75 mg/ml a 37 °C. De esta manera, la absorción ocurre dependiendo de la velocidad en que la fenitoína en la sangre es removida y almacenada en el tejido graso, unida a las proteínas plasmáticas y a los tejidos, o metabolizada por el hígado y excretada en la orina o en la bilis.

La DFH administrada por vía intramuscular precipita en el sitio de la inyección y se absorbe lentamente, como si se hubiera administrado en un preparado de liberación prolongada.

Dosis Y Preparados

En adultos la dosis oral inicial es de 3-4 mg/kg/día. Se recomienda fraccionar la dosis diaria en dos tomas. La dosis puede aumentarse cada semana o cada dos semanas bajo vigilancia de los niveles plasmáticos, esto es más recomendable cuando se manejan dosis mayores de los 300mg. En niños, la dosis es de 4 - 7 mg/kg/día. La vía intramuscular se limitará a los casos en donde la administración oral no sea posible. Cuando los niveles terapéuticos requieran ser alcanzados rápidamente como en el estado epiléptico, el empleo de 10 - 15 mg/kg/infusión intravenosa continua, administrada en un período de 10 - 15 minutos produce niveles plasmáticos y cerebrales de 10 - 20 mcg/ml. Las concentraciones efectivas podrán ser mantenidas fácilmente ya sea por infusión intravenosa lenta de 1.5 - 3 mg/kg/hora, durante 4 -8 horas, o por vía oral, 5 - 6 mg/kg cada 6-8 horas.

Fenitoína, USP (1P,FP) (Epamin, NR). Se expende en forma de suspensión, 4 ml con 100mg. Fenitoína sódica (1P,FP) Difenhidantoina sódica, FNA (Epamin, N R) se encuentra en casulas de 100mg y en frasco ampolla con 100 mg (polvo) para disolver en 2 ml de disolvente (propilenglicol 40%, alcohol 10%, y agua destilada) (3).

Preparado	Composición	Forma farmacéutica comercial	Dosis		Maxima	
			Usual	Limites	Por vez	Por día
Difenilhidantoina	Contiene no menos del 98.5% del fármaco	Suspensión 4 ml = 100mg	100 mg 3 veces por día	50 a 300mg 3 veces por día	300 mg	900mg
Difenilhidantoina sódica	Contiene no menos del 98.5% del fármaco	Cápsulas de 100 mg. Fasco ampolla 5ml de disolvente				

Distribución

Una vez absorbida, la DFH se distribuye rápidamente en todos los tejidos y las concentraciones en el plasma y en el encéfalo se igualan a los pocos minutos de la inyección intravenosa.

La DFH difunde rápidamente en los tejidos, después de una inyección intravenosa, la fase de distribución tarda aproximadamente 2 horas. El fármaco se une al tejido cerebral con la misma afinidad con que se une a las proteínas del suero, y por lo tanto la concentración del fármaco en éstos dos tejidos es equivalente (12). La penetración en el cerebro es rápida por lo que su uso en accesos epilépticos es razonable. Como podría esperarse la DFH penetra lentamente en el fluido cerebroespinal, pero una vez que se equilibra su concentración, es semejante a la observada en el suero (12,13).

La DFH atraviesa la barrera placentaria en su forma libre y alcanza un equilibrio entre la madre y el feto. Los niveles del fármaco en el plasma de la madre, sangre de cordón umbilical, y en el producto son equivalentes al momento del parto.

Las sales biliares contienen principalmente los metabolitos del fármaco producidos en el hígado y excretados a través de la bilis. La mayoría del fármaco inyectado es excretado en la bilis como metabolitos y pasa inmediatamente al fluido intestinal, donde es subsecuentemente reabsorbido en la sangre y excretado en la orina.

Unión A Proteínas Plasmáticas

Uno de los principales objetivos de medir las concentraciones de un fármaco es relacionar la toxicidad y/o la respuesta farmacodinámica a la Dosis que se debe de administrar para tener una respuesta farmacológica adecuada (14-18), sin que se tenga falla terapéutica y/o toxicidad.

Históricamente, la dosis y frecuencia de administración de un fármaco ha sido determinada combinando observaciones empíricas y resultados de estudios en animales de laboratorio (19,20). La cinética de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco (21-26), puede ser medida y usada para seleccionar un régimen de dosificación que dé por resultado niveles sanguíneos dentro del rango terapéutico, con una fluctuación mínima (27,28); para el establecimiento de la dosis hay que tener en cuenta que muchos de los

eventos significativos que ocurren cuando un fármaco entra al organismo implican que dicha sustancia se une a estructuras proteicas adecuadas (29-31).

Al entrar al organismo, la mayoría de los fármacos son llevados de los sitios de absorción a sus sitios de acción y eliminación por la circulación sanguínea, algunos fármacos simplemente se disuelven en el agua del plasma, pero muchos otros están unidos, en diferentes proporciones, con los constituyentes sanguíneos, tales como la alfa-1-glicoproteína (32), globulinas, lipoproteínas (33,34), albúmina (35), eritrocitos (36), y también a tejidos (37).

Los tipos de enlace que se forman cuando un fármaco interactúa con su receptor se pueden presentar entre las moléculas de éste y otros componentes histicos macromoleculares. (38).

La UNION es una función de afinidad de el fármaco a la proteína , aunque hay poca evidencia detallada, lo que se ha observado es que la fracción albúmina del plasma es la responsable de la mayoría de las uniones de fármacos y que por ser la proteína que se encuentra en mayor cantidad en el organismo, influye en la cinética de los fármacos en el cuerpo (39-41).

La unión a la albúmina es reversible, y el complejo fármaco-albúmina sirve como un reservorio circulante, que proporciona más fármaco libre cuando el que hay en la circulación es metabolizado y eliminado, el equilibrio entre el fármaco unido y el libre es mantenido

constantemente, pero algunos de los complejos fármaco-albúmina se disocian y el fármaco libre sale a través de la membrana capilar. Una vez que la distribución es completa, la concentración de fármaco libre en el plasma, correlaciona con la concentración en los sitios de acción (75,76,79).

La acción de un fármaco está principalmente determinado por la cantidad de fármaco libre y no unido a las proteínas plasmáticas; el porcentaje unido puede variar ampliamente (14,15), debido, entre otras cosas, a que la concentración plasmática de una proteína de unión puede verse disminuída (la albúmina, en una disfunción crónica) ó aumentada (la globulina, en condiciones de estrés), por otro lado, la proporción en que un fármaco esta fijado a la albúmina y la fuerza de éste enlace, son una propiedad inherente a la estructura molecular del mismo, la tendencia a fijarse (afinidad a proteínas), es una constante propia de cada fármaco (80).

Para fármacos que se unen fuertemente a la albúmina (42,43) la concentración de fármaco libre es sólo un pequeño porcentaje de la concentración total. La fracción exacta depende de la concentración de fármaco, de la concentración de albúmina y de cualquier interferencia con la unión de cualquier sustancia endógena o por otros fármacos. Este componente proteico fundamental (la albúmina) es producido por el hígado, la molécula tiene afinidad por todos los iones, en particular los aniones. la albúmina puede cambiar su configuración estructural y por lo tanto unir iones en diferente proporción, lo cual ayuda a explicar la importancia de su papel como molécula portadora de muchas sustancias (bilirubina, ácidos grasos, ácido úrico, vitamina C libre, acetilcolina libre, histamina y múltiples fármacos).

Por otro lado, deberá tenerse en cuenta que los efectos sobre las condiciones fisiológicas y fisiopatológicas respecto a la unión del fármaco a las proteínas son complejas, tales efectos van a depender de los siguientes aspectos; de la proteína involucrada, de la afinidad entre el fármaco y la proteína, de la concentración de la proteína a la que se une, así como de la presencia de otras sustancias, de tal modo que la unión puede modificarse de diferentes formas (44-51). En tales circunstancias, las concentraciones de fármaco libre son más exactas como un índice de efecto terapéutico que las concentraciones totales.

La principal importancia de la UNIÓN A PROTEÍNAS está relacionada con la variabilidad dentro y entre pacientes en varios aspectos terapéuticos, porque, como se ha observado, hay grandes diferencias interindividuales (52-54) en cuanto a la unión de muchos fármacos a proteínas.

Por razones prácticas, el plasma o suero han llegado a ser los fluidos de preferencia para la medición de la concentración de fármacos en el organismo. En muchos aspectos ésta elección es desafortunada, porque la concentración de fármaco no unida, es indudablemente la causante de la actividad del fármaco, aunque sólo ocasionalmente se mide esta fracción como tal, principalmente porque los métodos disponibles para hacer esta medición son muy largos y tediosos (55-64). Este problema ha sido demostrado claramente con la DFH, aunque también puede aplicarse a otros fármacos que se unen en una buena proporción a la albúmina.

Las interacciones fármaco-proteína sólo recientemente han tenido reconocimiento como uno de los principales tópicos de farmacología general (65,66). Algunos investigadores (67-69) han enfatizado recientemente la importancia del conocer la unión a proteínas de fármacos, como la DFH, como un factor principal para el manejo racional de pacientes con crisis convulsivas, debido a que la unión "in vivo" a la albúmina, durante la terapia con DFH, es alterada por la coadministración de fármacos que pueden desplazarla de la albúmina (68,69) por lo que las concentraciones de fármaco libre son más exactas como índice de efecto clínico que las concentraciones totales.

Los parámetros de unión de un fármaco, son útiles para entender dentro de la práctica clínica, el cómo las alteraciones en los diferentes estados fisiológicos y fisiopatológicos influyen en la cinética, y por ende, en el manejo terapéutico de muchos pacientes tratados con diferentes fármacos de acuerdo a la edad y condiciones fisiopatológicas que presente el sujeto.

Unión De La DFH A Proteínas Plasmáticas

Una vez que la DFH entra al sistema circulatorio es unida reversiblemente a proteínas. En el hombre, el promedio de unión es de 90%, en estado estable. Este porcentaje varía poco en relación con la concentración plasmática; sin embargo, a concentraciones terapéuticas (10-

20 mg/ml), existe un ligero incremento en el porcentaje de DFH no unida conforme aumenta la concentración total del fármaco. En los recién nacidos la DFH menos capacidad de unión a las proteínas que en los adultos (4).

Los estudios de unión de la DFH (70); han demostrado diferentes sitios de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas. La fenitoína, en concentraciones terapéuticas (< 20mg/ml), se une a proteínas, pudiendo estar involucrados uno o más sitios, estudios previos en animales neonatos (71), han sugerido una relación recíproca entre la fracción no unida de la DFH y los niveles de albúmina sérica. Estudios posteriores de radioinmuno electroforesis del suero humano (39), demostraron que la DFH se une a la albúmina y a dos alfa globulinas, que además tienen afinidad por la tiroxina. Sin embargo, al contrario que la tiroxina, la DFH no es capaz de unirse a la prealbúmina. La falta de unión de la DFH a la prealbúmina tal vez explique el porque este fármaco es capaz de desplazar a la tiroxina unida a globulinas hacia la prealbúmina. El bióxido de carbono (CO₂) disminuye la capacidad de unión de las alfa-globulinas y por lo tanto inhibe su unión con la DFH y la tiroxina. Además de la tiroxina y de la triiodotironina, otros fármacos se unen a estas proteínas y compiten por estos sitios de unión.

Así, el ácido salicílico, la fenilbutazona, y el sulfafurazol, en concentraciones terapéuticas compiten y desplazan a la fenitoína. Cuando estas sustancias se administran después de la fenitoína, el porcentaje de la DFH libre aumenta. Del mismo modo, la administración posterior de fenitoína incrementa los niveles de tiroxina y salicilatos libres. Por ejemplo, la fracción no unida de la DFH se incrementa en dos veces debido a la presencia de ácido salicílico. El incremento de DFH libre permite que más fenitoína por unidad de tiempo llegue hasta el hígado

y que el aumento en la biotransformación resulte en una rápida disminución de los niveles del fármaco en el plasma. Sin embargo, esto es cierto sólo si las enzimas que metabolizan el fármaco no se encuentran saturadas. Si las enzimas están saturadas, como ocurre generalmente, la vida media plasmática se incrementa en presencia de los otros fármacos mencionados (4).

Por otra parte, la bilirubina puede desplazar al fármaco en el neonato (7). En los casos de hipoalbuminemia la unión del fármaco se ve disminuida y por lo tanto su concentración total en suero; sin embargo, el fármaco libre no sobrepasa la concentración terapéutica. Idealmente, es preferible medir la concentración del fármaco libre como indicador terapéutico, que la concentración total en suero. Sin embargo, los métodos de separación del fármaco libre y unido son complicados para su utilización en la práctica diaria, por lo que la medición de la DFH libre se utiliza principalmente para fines de investigación. Un método alternativo, es la medición de la concentración del fármaco en saliva. Al parecer las glándulas salivales actúan como simples membranas de diálisis a través de las cuales las moléculas libres del fármaco difunden (8,9).

Vida Media

La vida media plasmática en el cuerpo se define como el tiempo en que después de haber alcanzado su máxima concentración en el suero ésta disminuye hasta un 50%. Este valor es una medida de la velocidad del metabolismo y de la excreción del fármaco y varía cuantitativamente entre especies. En el hombre, la vida media de la DFH después de su

administración oral es de 22 horas (7 - 42 hrs); la vida media después de administración intravenosa es más corta y varía entre 10 a 15 horas. Esta diferencia es indudablemente ocasionada por la baja absorción del fármaco en el tracto digestivo, lo que produce que las concentraciones del fármaco se mantengan altas por períodos prolongados.

Los fármacos que interfieren con el metabolismo de la DFH en el hígado (por ejemplo, sulfatiame, bishidroxicumarina, sulfafenazol, disulfiram, y feniramidol, así como la administración simultánea de para-aminosalicilato e isoniazida) incrementan la vida media de la DFH. Contrariamente, los fármacos que aceleran su metabolismo por inducción de enzimas, por ejemplo, el fenobarbital, reducen la vida media de la DFH bajo ciertas condiciones (4).

En los recién nacidos la vida media de la DFH puede ser mayor que en los adultos debido a que los sistemas enzimáticos para metabolizar fármacos en el hígado no se encuentran completamente desarrollados.

Relación Entre Dosis Y Concentración En El Suero

Debido a su vida media relativamente larga y a su absorción lenta, a menudo una sola dosis diaria es satisfactoria para adultos, pero la intolerancia gástrica o el uso de fórmulas de absorción rápida puede obligar a dar dosis divididas. Estas últimas se recomiendan para niños

(4 a 7 mg/kg por día). Si se considera necesaria una dosis de impregnación, 600 a 1000 mg en porciones divididas durante 8 a 12 horas dan concentraciones plasmáticas efectivas en 24 horas en la mayoría de los pacientes. La administración por vía intravenosa de DFH no debe exceder de 50 mg por minuto.

Dado que la DFH es lentamente eliminada del suero, la concentración del fármaco después de varias dosis es relativamente estable aún con una sola administración al día. Sin embargo, las concentraciones estables varían entre pacientes, como ocurre con la mayoría de los fármacos liposolubles que son metabolizadas por el hígado. Una dosis media en los adultos de 300-350 mg/día puede ser suficiente para producir una concentración terapéutica en un paciente, mientras que otro requiere de 500 mg/día (11).

Metabolismo

La DFH es metabolizada en el hígado, menos de un 5 % aparece sin metabolizar en la orina. La velocidad con la que es metabolizada está bajo control genético, el cual se piensa es de naturaleza poligénica (72).

Los estudios con DFH marcada con carbono 14 radioactivo demuestran que dicho fármaco se metaboliza en su mayor parte en el hígado, oxidándose a nivel de uno de los grupos fenilo *-para -hidroxilación-*, para conjugarse luego con el ácido glucurónico; el fármaco

libre -un 2.5 por ciento- y los metabolitos -97.5 por ciento- son eliminados con la bilis en el intestino, desde donde vuelven a absorberse para ser finalmente excretados por el riñon -los metabolitos son farmacológicamente inactivos -. Una pequeña porción se excreta con la saliva, lo que explica la gingivitis hiperplásica, que es frecuente reacción adversa de las hidantoínas.

Los procesos de biotransformación y excreción son lentos, como lo demuestra la vida media de la DFH que es de alrededor de 2 horas, de manera que es posible la acumulación con dosis continuadas.

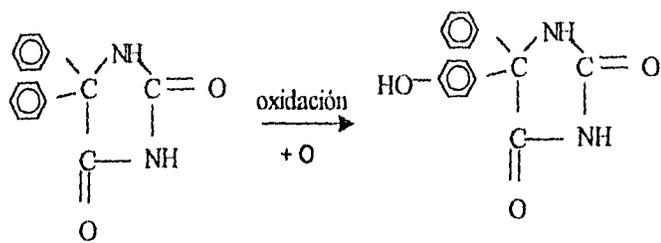
El principal metabolito de la DFH es el 5-(p-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (p-HPPH) el cual es farmacológicamente inactivo. Este metabolito representa del 60 al 70% de una dosis única del medicamento y una fracción algo menor durante la medicación crónica. Se excreta inicialmente con la bilis y luego por la orina, en gran parte como glucurónido. Otros metabolitos aparentemente inactivos son el hidroxicatecol y su derivado 3 metoxi, y el dihidrodol (14). La cantidad de DFH en la bilis que se presenta principalmente como p-HPPH, es influenciada por otros fármacos. (4).

La conversión de la DFH en su metabolito por enzimas microsomales del hígado es saturable con concentraciones terapéuticas en suero. Esto significa que el hígado es incapaz de aumentar el metabolismo de este fármaco al aumentar los niveles séricos de la misma (lo que normalmente hace con otros fármacos, (cinética de primer orden) (14). En vez de esto, el

hígado metaboliza una cantidad fija del fármaco independientemente de la concentración sérica (cinética de orden cero) (14).

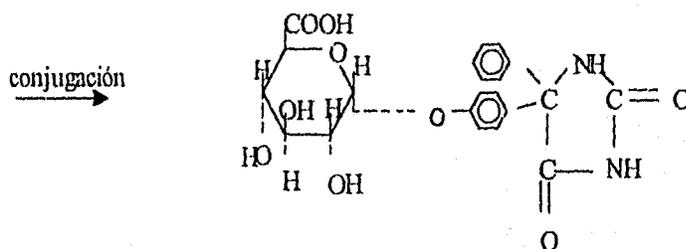
La naturaleza saturable del metabolismo de la DFH es de importancia práctica considerable. Dado que el metabolismo de la DFH es independiente de la concentración sérica, el médico deberá tomar en cuenta la capacidad hepática del paciente para metabolizar el fármaco. En pacientes con un metabolismo lento, las concentraciones terapéuticas de la DFH pueden llegar a ser tóxicas, mientras que en pacientes con un metabolismo elevado estas mismas concentraciones probablemente no produzcan efecto alguno y tengan que aumentarse (14).

Este tipo de problemas hace de la terapia con DFH difícil de manejar, por ello existen diversos esquemas para corregir la dosis del fármaco dependiendo de su concentración en suero. Estos esquemas requieren al menos de una medición de los niveles séricos del fármaco, este dato permite realizar una predicción del incremento en la dosis necesaria para alcanzar los niveles terapéuticos deseados.



5,5-Difenilhidantoína

5-fenil-5-p-hidroxifenilhidantoína

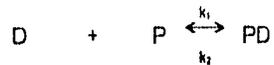


5-fenil-5-p-hidroxifenilhidantoinaglucurónido

Figura 3 METABOLISMO DE LA 5,5-Difenilhidantoína

Análisis Cuantitativo De La Unión De Fármacos

El tipo más sencillo y común puede expresarse como una reacción reversible:



donde k es la constante de disociación. Como la concentración total de proteína $[P_T]$ es igual a la suma de la concentración de proteína libre ($[P]$) y de la proteína que participa en la unión ($[PD]$), el término $[P_T] - [PD]$, puede sustituirse en lugar de $[P]$ en la siguiente ecuación:

$$K = [D] [P_T] - ([PD]) / [PD], \quad (A)$$

El término $[PD]$ puede considerarse como la concentración del fármaco unido. Si la relación $[PD] / [P_T]$ se representa por r .

$$r = [D] / K + [D] \quad (B)$$

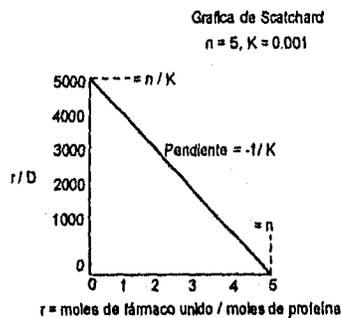
Si hay varios (n) sitios de unión idénticos separados, la ecuación que se emplea es:

$$r_1 + r_2 + \dots + r_n = r_{\text{total}} = n[D] / K + [D] \quad (C)$$

Los valores de $[D]$ y r pueden medirse experimentalmente en consecuencia, los de n y K pueden determinarse graficando adecuadamente los datos experimentales según la ecuación (C).

El procedimiento más empleado para el análisis de datos sobre unión de proteínas en la graficación de Scatchard de $r/[D]$ contra r .

La gráfica es una línea recta con una intercepción en el eje $(r/[D])$ (cuando $r = 0$) de n/K , una pendiente de $-1/K$, y una intercepción en el eje r de n .



Una gráfica en línea recta indica que los sitios de unión son idénticos e independientes entre sí

En 1949, Scatchard, y posteriormente muchos otros investigadores, demostraron que del análisis de los datos de unión para diversos iones inorgánicos y algunos fármacos se obtenían gráficas en línea recta, pero con muchos fármacos y metabolitos endógenos las gráficas se alejan de manera importante de lo lineal.

Una gráfica de Scatchard en línea curva indica que hay más de un tipo de sitio de unión, y que los distintos tipos difieren en sus constantes de disociación para unirse con la sustancia particular investigada, en cuyo caso se obtiene la siguiente fórmula:

$$P_{\text{total}} = n_1 [D] / k_1 + [D] + n_2 [D] / k_2 + [D] + \dots + n_x [D] / k_x + [D]$$

donde los subíndices 1,2,...x representan los distintos tipos de sitios de unión:

La determinación de los diversos valores n_1, n_2, n_x y K_1, K_2, \dots, K_x de la gráfica de Scatchard obtenida con datos experimentales, incluye la sustitución repetida de valores estimados al tanteo hasta que se encuentra la curva teórica que se ajusta a la curva experimental.

La relación entre la proporción de fármaco libre en el plasma y su concentración total (libre más unida) puede obtenerse por las ecuaciones:

$$K = [D] [P] / [PD] \times [PT] = [PD] + [P], \text{ y } [DT] = [PD] + [D]$$

Cuanto mayor la afinidad (es decir más bajo el valor de K), más completa será la unión del fármaco cuando la concentración molar de la proteína fijadora excede a la concentración molar del fármaco.

Sin embargo, a medida que aumenta la concentración del fármaco se satura la proteína fijadora, y aumenta rápidamente la proporción de fármaco libre; la inclinación del incremento es tanto mayor cuanto más alta sea la afinidad del fármaco por los sitios de unión.

A medida que aumentan los sitios de unión, la proporción de fármaco libre permanece constante en un límite más amplio de concentraciones y, la concentración total del fármaco a la que los sitios de unión se aproxima a la saturación es más alta (86).

Interacciones

Está bien documentado el aumento de la concentración plasmática de la DFH, por inhibición de su inactivación, esto se observa durante la administración simultánea de cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, isoniazida, cimetidina o algunas sulfonamidas. Debe pensarse que otros agentes que sean biotransformados por el sistema microsómico de hidroxilación que utiliza la DFH, inactiven su biotransformación, traduciéndose en un aumento en la permanencia de la forma activa de la DFH.

El sulfisoxazol, la fenilbutazona, los salicilatos y el valproato pueden competir por los sitios de fijación a las proteínas plasmáticas.

La carbamazepina, al aumentar el metabolismo de la DFH, ocasiona una disminución de la concentración de ésta, la DFH, a su vez, puede reducir la concentración de carbamazepina. La DFH acelera la depuración de la teofilina y la concentración de la DFH también disminuye cuando se administran ambos fármacos al mismo tiempo. Este último efecto obedecería al mayor metabolismo, o menor absorción de la DFH.

La administración de fenobarbital produce la inducción de enzimas microsómicas hepáticas, con el consiguiente aumento del metabolismo de la fenitoína. Sin embargo, el fenobarbital parece también inhibir competitivamente el metabolismo de la fenitoína. Con dosis normales de fenobarbital, se produciría la inducción de enzimas, pero la inhibición competitiva sería insignificante (38).

Dosis elevadas de fenobarbital y quizás dosis normales en pacientes con alteraciones de la función hepática pueden elevar los niveles séricos de fenitoína.

Se ha demostrado que la DFH aumenta el metabolismo de los corticosteroides y puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. El mecanismo sugerido de este efecto es una inducción de las enzimas metabolizadoras, aunque la DFH es un inductor débil del sistema enzimático microsómico hepático en el hombre (74).

Parecería que el Disulfiramo (Antabuse) inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína, están aumentando los niveles sanguíneos de la fenitoína y disminuye la excreción urinaria del principal metabolito (HPPH) (44).

Se ha demostrado que el disulfiramo (400 mg/día) aumentó considerablemente las concentraciones de fenitoína en el suero de varios pacientes. El efecto fue rápido produciéndose los aumentos séricos de la fenitoína a las 4 horas de la administración de la primera dosis de disulfiramo.

El efecto también fue prolongado, y se necesitaron aproximadamente tres semanas para asegurarse que los niveles de fenitoína habían vuelto a lo normal.

Se ha postulado que la fenilbutazona y su metabolito, oxifenbutazona, compiten con la fenitoína por el metabolismo hepático. Además, los estudios *in vitro* demostraron que la fenilbutazona puede desplazar a la fenitoína de los sitios de unión con las proteínas plasmáticas.

La fenitoína puede estimular el metabolismo del fluoxeno, posiblemente dando un producto tóxico para el hígado.

Toxicidad

Los efectos tóxicos de la DFH van en relación a la vía de administración, concentración de DFH y permanencia del fármaco en un organismo.

Cuando se administra por vía intravenosa a velocidad excesiva en el tratamiento de urgencias por arritmias cardíacas o estado epiléptico, los signos tóxicos más notables son paradójicos ya que inducen arritmias cardíacas acompañadas o no de hipotensión, o depresión del SNC. Aunque la toxicidad cardíaca ocurre con mayor frecuencia en pacientes ancianos y en los que tienen una cardiopatía comprobada, también pueden presentarse en pacientes jóvenes y sanos (81). Estas complicaciones se reducen a un mínimo administrando con lentitud soluciones diluidas del fármaco.

La sobredosis por vía oral produce preferentemente signos originados en el cerebelo y al sistema vestibular. Los efectos tóxicos de la medicación crónica son también principalmente efectos cerebelo-vestibulares relacionados con la dosis.

La toxicidad central y periférica que causa la DFH por sobredosis, se manifiesta principalmente por: Nistagmo, ataxia, diplopía, vértigo y otros efectos cerebelo-vestibulares, también hay visión borrosa midriasis, oftalmoplejía y reflejos tendinosos hiperactivos. Los efectos sobre la conducta incluyen hiperactividad, confusión, locuacidad incoherente, embotamiento, somnolencia y alucinaciones.

La hiperglucemia y glucosuria parecen deberse a la inhibición de la secreción de insulina. La osteomalacia, con hipocalcemia y actividad aumentada de la fosfatasa alcalina, se ha atribuido a la alteración del metabolismo de la vitamina D y a la inhibición de la absorción intestinal de calcio. La DFH también aumenta el metabolismo de la vitamina K y reduce la concentración de las proteínas dependientes de la vitamina K que son importantes para el metabolismo normal del calcio en los huesos (84). Esto explicaría por qué la osteomalacia no mejora siempre al administrar vitamina D.

La hiperplasia gingival existe más o menos en el 20% de todos los pacientes durante el tratamiento crónico, y es probablemente la manifestación más común de la toxicidad de la DFH en los niños y los adolescentes jóvenes. El crecimiento excesivo del tejido parece implicar una alteración del metabolismo del colágeno. Las partes desdentadas de las encías no están afectadas. El fenómeno no requiere necesariamente el retiro de la medicación y se combate con una buena higiene bucal (83).

Las perturbaciones gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos, dolor epigástrico y anorexia, pueden reducirse tomando el fármaco con las comidas o en dosis divididas más frecuentes.

El hirsutismo es un efecto indeseable en las mujeres jóvenes. Los efectos adversos serios como los cutáneos, en la médula ósea y el hígado, son probablemente manifestaciones de alergia al fármaco. Aunque raros, exigen el retiro de esta última. A veces se observan

elevaciones moderadas de las concentraciones plasmáticas de las enzimas que se emplean para estimar la función hepática; en vista de que estos cambios son pasajeros y pueden deberse en parte a la inducción de la síntesis enzimática, no obligan a suspender el fármaco.

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen erupción morbiliforme en 2 a 5% de pacientes y ocasionalmente reacciones cutáneas más serias como síndrome de Stevenson-Johnson. Rara vez se ha visto lupus eritematoso sistémico y necrosis hepática potencialmente fatal. Las reacciones hematológicas comprenden neutropenia y leucopenia. También se registraron contados casos de aplasia eritrocitaria, agranulocitosis y ligera trombocitopenia. La anemia aplásica ha ocurrido al administrar hidantoínas. La anemia megaloblástica se atribuyó a la alteración de la absorción del folato, pero es probable que también obedezca a un trastorno del metabolismo del folato. Sin embargo, es rara y responde a la administración de ácido fólico. Efectos similares se han observado durante la medicación con fenobarbital, primidona y mefenitoína. La linfadenopatía semejante a la enfermedad de Hodgkin y al linfoma maligno se asocia con menor producción de inmunoglobulina A (IgA). Hipoprotrombinemia y hemorragia se han producido en recién nacidos hijos de madres que recibieron DFH durante el embarazo; la vitamina K es efectiva como tratamiento o profilaxis (82).

VII CONCLUSION.

La 5,5-Difenilhidantoína (DFH), fue introducida en el mercado por Merrit y Putnam en 1938, como resultado de un amplio estudio experimental de las sustancias químicas que pudieran ser anticonvulsivas, investigaciones llevadas a cabo por medio de convulsiones por electrochoque en animales de experimentación.

El descubrimiento de la DFH como agente anticonvulsivo, es un marcado adelanto de la terapéutica por tres razones: en primer lugar, la sustancia no tiene un efecto sedante y esto va de acuerdo con el hecho de que las sustancias químicas efectivas en la epilepsia, no necesariamente tienen que ser hipnóticas, en segundo lugar, la eficacia de la DFH en los ataques psicomotores ha impulsado el estudio de las diferencias metabólicas, neurofisiológicas y electroencefalográficas entre los diferentes tipos de epilepsia y ha hecho ver que los anticonvulsivos descubiertos en el laboratorio, pueden tener especificidad terapéutica en los diferentes tipos de ataques y finalmente la fenitoína y sus afines, al igual que los medicamentos anticonvulsivos de otras clases, han demostrado su valor en el estudio experimental de los ataques, investigación que tiene el propósito de lograr un mejor entendimiento de la naturaleza del proceso convulsivo y aclarar la relación existente entre la estructura química y la acción anticonvulsiva.

El efecto farmacológico de un medicamento está determinado por la cantidad de fármaco libre, no unido a proteínas plasmáticas, ésta unión es una función de afinidad de la albúmina al fármaco, y debido a que ésta es la proteína que se encuentra en mayor cantidad en el organismo, influye en la cinética de los fármacos en el organismo.

La unión a la albúmina es reversible y el complejo fármaco-proteína sirve como un reservorio circulante, que proporciona mayor cantidad de fármaco libre cuando el que hay en circulación es metabolizado y eliminado. La proporción en que un fármaco está fijado a la albúmina y la tendencia a fijarse (afinidad) es una constante propia de cada fármaco.

Deberá tenerse en cuenta que los efectos sobre las condiciones fisiológicas y fisiopatológicas respecto a la unión del fármaco a las proteínas son complejas, y van a depender de los siguientes aspectos: proteína involucrada, afinidad entre fármaco y proteína, concentración de la proteína a la que se unen así como de la presencia de otras sustancias.

La dosis y frecuencia de administración de un fármaco ha sido determinada combinando observaciones empíricas y resultados en animales de laboratorio. La cinética de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco puede ser medida para seleccionar un régimen de dosificación que de por resultado niveles sanguíneos dentro del rango terapéutico.

Una vez que la DFH entra al sistema circulatorio es unida reversiblemente a la albúmina del plasma en un 90%, pudiendo estar involucrados uno o más sitios, estudios de radioinmuno-electroforesis demostraron que la DFH se une a la albúmina y a dos alfa globulinas.

El manejo terapéutico de la DFH es complicado, tanto por su comportamiento farmacocinético, como de los efectos secundarios producidos por su administración. Por lo tanto, el conocimiento de los efectos que sobre la actividad de la DFH ejercen la unión a proteínas plasmáticas, las condiciones fisiopatológicas del paciente así como la administración concomitante de otros fármacos, resulta en un mejor manejo terapéutico y en la rápida recuperación del paciente.

VII BIBLIOGRAFIA.

1. Rubio Donnadieu F. *Generalidades y clasificación de la epilepsia. En, Epilepsia, Un Enfoque Multidisciplinario.* México, D.F. Ed. Trillas.(1986) pp. 19-27.
2. Martínez Muñoz D. *Modo de acción de Algunos Fármacos antiepilépticos. En, Epilepsia, Un Enfoque Multidisciplinario.* México, D.F. Ed. Trillas.(1986) pp.140-146.
3. Merrit, H.H., and Putman, T.J. (1938) *A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals.* Arch. Neurol. Psychiatry, 39: 1003-1015.
4. Woodbury, D.M., Swinyard, E.A. *Diphenylhydantoin. Absorption, Distribution, and Excretion. En Antiepileptic Drugs.* New York. D.M. Woodbury, J.K. Penry, and R.P. Schmidt. Raven Press. pp. 113-122.
5. Tyrer, J.H., Eadie, M.J., Sutherland, J.M., and Hooper, W.D. (1970) *Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city.* Brit. Med. J. 4 : 271.
6. Melikian, A.P., Straughn, A.B., Slywka, G.W., Whyatt, P.L., and Meyer, M.C. (1977) *Bioavailability of 11 phenytoin products.* J. Pharma. Biopharm. 5: 133-146.
7. Fredholm, B.B., Rane, A., and Persson, B. (1975) *Diphenylhydantoin binding to proteins in plasma and its dependence on free fatty acid and bilirubin concentration in drugs and newborn infants.* Pediatric Res, 9: 26.
8. Reynolds, F., Ziroyanis, P., Jones, N., and Smith, S.E. (1976) *Salivary phenytoin concentrations in epilepsy and in chronic renal failure.* Lancet, 2:384.
9. Paxton, J.W., Whiting, B., and Stephen, K.W. (1977) *Phenytoin concentrations in mixed parotid and submandibular saliva and serum measured by radioimmunoassay.* Brit J. Clin. Pharmacol. 4: 185.
10. Sherwin, A.L., Harvey, C.D., Leppik, I.E., and Gonda, A. (1976) *Correlation between red cell and free plasma phenytoin levels in renal disease.* Neurol (Minneapolis) 26: 874.
11. Houghton, G.W., Richens, A., and Leighton, M. (1975). *Effect of age, height, weight and sex on serum phenytoin concentration in epileptic patients.* Brit. J. Clin. Pharmacol. 2: 251.

12. Houghton, G.W. and Richens, A. (1974) *Inhibition of phenytoin metabolism by sulthiame in epileptic patients.* British J. Clin. Pharmacol, 1: 59.
13. Lund, L., Berlin, A., and Lunde, P.K.M. (1972) *Plasma protein binding of Diphenylhydantoin in patients with epilepsy. Agreement between the unbound fraction in plasma and the concentration in the cerebrospinal fluid.* Clin Pharmacol Ther, 113:196.
14. Svensmark O, Schiller P.J., Buchtal F. (1960). *5,5'-diphenylhydantoin (dilatintin) blood levels after oral or intravenous dosage in man.* Acta Pharmacol Toxicol, 16: 331-335.
15. Gibaldi M, Nagashima R, Levy G.(1969). *Relationship between drug concentration in plasma or serum and amount of drug in the body.* J Pharm. Sci.,58: 193-197.
16. Gibberd FB, Nebley M. (1975). *Studies in man of phenytoin absorption and its implication.* J Neurol Neurosurg Psychiatr; 38: 219-224.
17. Mc Namara P.J., Levy G, Gibaldi M.(1979). *Effect of plasma binding on the time course of drug concentration in plasma.* J Pharmacokinetic Biopharm. 7:195-208.
18. Tellarida R.J., Jacob LS. (1984) *Drug binding and drug effect In: The dose response: relation in pharmacology.* Ed by Ronald J. Tellarida and Leonard S. Jacob. pp. 111-135.
19. Dill W.A., Kazenko A., Wolf L.M., Glazko A.J. (1956) *Studies on 5,5'-diphenylhydantoin (dilatintin) in animals and man.* J. Pharmacol. Exp. Ther; 118: 270-276.
20. Wilkinson G.R. (1983) *Plasma and tissue binding considerations in drug disposition.* Drug. Metab. Rev, 14: 427-465.
21. Fichtl B., Nieciecki A.V., Walter K. (1991) *Tissue binding versus plasma binding of drugs: general principles and pharmacokinetic consequence.* Adv. Drug. Res, 20: 166-177.
22. Arnold H, Gerber N, Levy G. (1970) *Absorption and dissolution studies on diphenylhydantoin capsules.* Can. J. Pharm. Sci., 5: 89-91.
23. Jusko W.J., Chiang S.T. (1982) *Distribution volume related to body weight and protein binding.* Am. Pharm. Assoc., 71: 469-470.

24. Glazko A.J., Chang T, Baukerma J, Dill W.A, Goulet J.R., Buchanan R.A. (1960) *Metabolic disposition in normal human subjects following intravenous administration*. Clin. Pharmacol. Ther., 10: 498.
25. Gibaldi M., Kong J.R. Pharmacokinetic concepts (1981) *Drug binding. Apparent volume of distribution and clearance*. Eur. J. Clin. Pharmacol, 20: 299-305.
26. Gibaldi M., Levy G., Mc Namara P.J. (1978) *Effect of plasma protein and tissue binding on the biologic half-life of drugs*. Clin. Pharmacol. Ther, 24(1): 1-4.
27. Svenson C.K., Woodruff M.N., Lalka D. *Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentration*. In *Applied Pharmacokinetics. principles of therapeutic drug monitoring*. Ed by Evans W.E. Schentag J.J., Jusko W.J., Spokane W.A. Applied Therapeutics.(1986).pp. 187-219;
28. Svenson C.K., Woodruff M.N., Baxter J.G., Lalka D. (1986). *Free drug concentration monitoring in clinical practice. Rationale current status*. Clin Pharmacokinetic., 11 (6): 450-467.
29. Meyer, M.C., Guttman D.E. (1976) *The binding of drugs by plasma proteins*. J Pharm Sci, 895-918.
30. Levy G. (1976) *Effect of plasma protein binding of drugs on duration and intensity of pharmacologic activity*. J Pharm Sci., 65: 1264-1265.
31. Vallner J.J. (1977) *Binding of drugs by albumin and plasma protein*. J. Pharm Sci., 66: 447-465.
32. Kremer J.M.H., Wilting J., Janssen L.H.M. (1988) *Drug binding to human alpha-1-acid glycoprotein in health and disease*. Pharmacol. Rev., 40: 1-47.
33. Hooper N.D., Bohner F., Eadie M.J., Tyrer J.H. (1976). *Plasma protein binding of diphenylhydantoin*. Clin. Pharmacol. Ther. 19: 135-140.
34. Eyberg C., Moodley G.P., Buchanan N. (1974) *The pharmacology of malnutrition. part I.- Salicylate binding studies using normal serum/plasma and kwashiorkor serum*. S. Afr. Med. J., 48: 2564-2567.
35. Porter R.J., Layzer R.B. (1975). *Plasma albumin concentration and diphenylhydantoin binding in man*. Arch. Neurol., 32: 298-300.

36. Ehrnebo M, Odar-Cederlöf I. (1975). *The binding of amobarbit pentobarbital and diphenylhydantoin to blood cells and plasma proteins in healthy volunteers and uremic patients.* Eur. J. Clin. Pharmacol., 8: 445-453.
37. Gibaldi M., Mc Namara P.J. (1977) *Tissue binding of drugs.* J Pharm Sci., 66: 1211-1212.
38. Levine R.R., Clark BB. *Farmacología. Acciones y reacciones medicamentosas.* edit SALVAT. México.(1982),pp102-120.
39. Leightfoot R.W. Jr., Christin CL. (1968) *Serum protein binding of thyroxine and diphenylhydantoin.* J. Clin. Endocrinol., 26: 305-306.
40. Kunin CM. (1969) *Drugs, receptors and serum protein binding.* N. Engl. J. Med, 281(21): 1188-1189.
41. Kober A, Olsson Y., Sjöholm I. (1980) *Binding of drugs to human serum albumin XIV: the theoretical basis for the interaction between phenytoin and valproate.* Mol. Pharm., 18: 237-242.
42. Marble E.L. *Protein binding of phenytoin.* (1990). Clin. Pharmacokinetic; 18(4):318-328.
43. Hooper W.D., Bochner F., Eadie M.J., Tyrer J. (1973). *Plasma protein binding of diphenylhydantoin. Effect of sex hormones, renal and hepatic disease.* Clin. Pharmacol. Ther; 15: 276-282.
44. Andreasen F. (1973) *Protein binding of drugs in plasma from patients with acute renal failure.* Acta Pharmacol. Toxicol; 32: 417-429.
45. Bochner F, Hooper W.D. Tyrer J.H., Eadie M.J. (1973) *The renal handling of 5 (p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin* Clin. Pharmacol Ther; 14: 791-793.
46. Sjöholm L., Kober I., Odar C., Borga O. (1976) *Protein binding of drug in uremic and normal serum: the role of endogenous binding inhibitors.* Biochem Pharmacol; 25: 1205-1213.
47. Jusko W.J. *Pharmacokinetics in disease states changing protein binding.* In: *The effect of disease states on drug Pharmacokinetics.* Ed by L.Z. Benet. American Pharmaceutical Association, Washington D.C.(1976) pp 99-124.
48. Odar-Cederlöf, Borga O. (1976) *Lack of relationship between free fatty acids and impaired plasma protein binding of diphenylhydantoin in chronic renal failure.* Eur. J. Clin. Pharmacol; 10: 403-408.

49. Boobis S.W. (1978) *Alteration of plasma albumin in relation to decreased drug binding in uremia*. Clin Pharmacol Ther. 22, 147-153.
50. Reindenberg M.M., Drayer D.E. (1984) *Alteration of drug protein binding in renal disease*. Clin Pharmacokinetic; 9 (suppl 1): 18-26.
51. Kemp S.F., Kearns G.L., Turley C. (1987). *Altered phenytoin binding in children with epilepsy*. Clin. Pharmacol. Ther; 41: 170-172.
52. Anton A.H., Corey W.T. (1971) *Interindividual differences in the protein binding of sulphonamides: the effect of disease and drugs*. Acta Pharmacol.Toxicol; 29 (Suppl 3): 134-151.
53. Levy G. (1976) *Clinical implications of interindividual differences in plasma protein binding drugs and endogenous substances*. In: The effect of disease states on pharmacokinetics. Ed. by L.Z. benet Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington D.C.(1976) pp. 137-151.
54. Plafsky K.M., Borga O. (1976) *Plasma protein binding of basic drugs II. Importance of alpha-acid glycoproteins for intraindividual variation*. Clin Pharmacol Ther; 63: 530-532.
55. Hummel J.P., Drever W.J. (1962) *Measurement of protein binding phenomena by gel filtration*. Biochem. Biophys. Acta. 63: 530-532.
56. Mc Menamy R. (1968) *Binding studies by dialysis of equilibrium*. Anal Biochem, 23:122-128.
57. Chignell F.C. (1971) *Physical methods for studying drug protein binding*. In: *Concepts in Biochemical Pharmacology, part I*. Ed by B.B. Brodie and J.R. Gillette. N.Y. Springer. (1971) pp 187-212.
58. Barnes S.G., Mitchell A.G., Palmer C.M., Pernerowski M. (1973) *Protein binding by equilibrium dialysis and equilibrium ultrafiltration: comparative evaluation*. J Pharm. Pharmacol;25 (suppl): 172-175.
59. Buchanan, N., Eyberg C. (1974). *Equilibrium dialysis*. S. Afr. Med J. 48:1867-1869.
60. Shah V.P., Wallace S.M., Riegelman S.(1974)*Microultrafiltración for drugn protein binding determination in plasma*. J. Pharm. Sci;3:1384-1387.
61. Yacobi A., Levy G. (1975) *Importance of assay specificity for plasma protein binding determination*. J. Pharmacokinetic Blopharm;3:439-441.
62. Maher Jr. (1977) *Principles of dialysis and dialysis of drugs*. Am. J. Med; 66 (9): 1285-1288.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

63. Behm H.I., Wagner J.G. (1979) *Errors in interpretation of data from equilibrium dialysis protein binding experiments*. Res.Commun.Chem.Pathol. Pharmacol;26:145-160.
64. Ratnaraj. (1989) *A micromethod for the determination of free levels of anticonvulsant drugs in serum*. Clin Biochem;22 (6):4-45.
65. Dawson K.P. Jameison A. (1971) *Value of blood diphenylhydantoin estimation in the management of childhood epilepsy*. Arch.Dis.Child; 46:386
66. Malcolm Rowland. *Plasma protein binding and therapeutic drug monitoring*. In: Frontiers in therapeutic drug monitoring. Ed. by G. Tognoni, R Latini and W.J. Jusko. Raven Press. New York.(1986) pp.27-35.
67. Greenblatt D.J., Sellers E.M., Koch-Weser J. (1982).*Importance of protein binding for the interpretation of serum or plasma drug concentration*. J. Clin. Pharmacol;22(5-6):59-263.
68. D'arcy P.F., Mc Elnay J.C. (1982) *Drug interactions involving the displacement of drug from plasma protein and tissue binding site*. Pharmacol. Ther;17:211-229.
69. Popsil J.(1992)*Binding parameters of phenytoin during monotherapy and polytherapy*. Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol;30(1):4-28.
70. Burnham W.M., Spero, L., Okazaki, M.M., and Matras, B.K. (1981) *Saturable binding of [³H] phenytoin for rat brain membrane fraction*. Can. J. Physiol. Pharmacol;59:402-407.
71. Lunde P.K.M., Anders, R., Yaffe, S.J., Lund, L., and Sjoqvist, F. (1970). *Plasma protein binding of diphenylhydantoin in man. Interactions with other drugs and the effect of temperature and plasma dilution*. Clin. Pharmacol. Ther;11:846-855.
72. Arnold, K., and Gerber, N. (1970) *The rate of decline of diphenylhydantoin in human plasma*. Clin. Pharmacol Ther;11: 121.
73. Woodbury, D.M. (1969) *Role of pharmacological factors in the evaluation of anticonvulsant drugs*. Epilepsia;10: 121-124.
74. *Symposium (Various authors) Antiepileptic Drugs*, 2nd ed.Woodbury, D.M., Penry, J. K., and Pippenger, C.E.(eds) Raven Press. New York, (1982), pp.123

75. Richens A. (1982) *Clinical pharmacological and medical treatment*. En A textbook of Epilepsy. New York. Laidlaw, J., and Richens A. (eds). Churchill Livingstone.(1982) pp. 298-301.
76. Richens, A., and Dunlop, A. (1975) *Serum phenytoin levels in the management of epilepsy*. Lancet, 2:247.
77. Rambeck, B., Boenigk, H.E., Dunlop, A., Mullen, P.W., Wadsworth, J., and Richens, A. (1979) *Predicting phenytoin dose: a revised nomogram*. Ther Drug Monitoring, 1:325.
78. Mullen, P.W. (1978) *Optimal phenytoin therapy: a new technique for individualising dosage*. Clin. Pharmacol. Ther; 23: 228.
79. DeLorenzo, R.J., y Freedman, S.D. (1978) *Calcium dependent neurotransmitter release and protein phosphorylation in synaptic vesicles*. Biochem. Biophys. Res. Commun;80: 183-189.
80. DeLorenzo, R.J., Freedman S.D., Yohe, W.B., y Maurer, S.C.(1979) *Stimulation of Ca⁺⁺ dependent neurotransmitter release and presynaptic nerve terminal protein phosphorylation by calmodulin and a calmodulin like protein isolated from synaptic vesicles* Proc. Natl. Acad. Sci;76: 1838-1842.
81. Earnest, M.P., Marx, J.A., and Drury, L.R., (1983) *Complications of intravenous phenytoin for acute treatment of seizures*. J.A.M.A;249:762-765.
82. Aiges, H.W., Daum F., Olson, M., Kanh, E., and Teichberg, S. (1980) *The effects of phenobarbital and diphenylhydantoin on liver function and morphology*. J. Pediatr;97:22-26.
83. Hasel, T.M., and Gilbert, G.H. (1983). *Phenytoin sensitivity of fibroblast as the basis for susceptibility to gingival enlargement*. Am. J. Pathol;112: 218-223.
84. Keith, D.A., Gundberg, C.M., Japour, A., Aronoff, J., Alvarez, N., and Gallop, P.M. (1983) *Vitamin K-dependent proteins and anticonvulsant medication*. Clin Pharmacol. Ther;34:529-532.
85. W.C Bowman, M.J Rand (1984). *Farmacologia, Bases Bioquímicas y Patológicas*. Edit: Interamericana 2da Edición, 40.16 - 40.20.
86. Litter Manuel. *Farmacologia Experimental y Clínica*. Edit El Ateneo. México. (1982) 12:340 - 384.