

Con relación al efecto cicatrizante, 43 pacientes (96% de los casos estudiados) reportaron que su cicatrización fue más rápida (aproximadamente 3 veces), comparándola con lesiones anteriormente registradas de la misma clase en el mismo paciente (tabla 1). En los pacientes que utilizaron el propóleo diluido, la mejoría se presentó uno o dos días antes que los que utilizaron el tratamiento con extracto; probablemente esto es debido a lo irritante del alcohol concentrado en el que va disuelta la fracción de propóleo extraíble con etanol.

Tipo de Extracto:	Duración de la lesión:
Puro	30%
Diluido	25%

**Tabla 1.** Expresa en porcentaje la duración de la lesión usando como referencia (100%) la duración de las lesiones anteriores en el paciente.

#### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Este estudio parece indicar que el efecto positivo del extracto de propóleo aplicado sobre las lesiones ulcerosas de la cavidad oral conocidas como aftas, es debido al menos a dos acciones combinadas, una de carácter analgésico y la otra que trabaja sobre la lesión o sus causas.

Debido a la naturaleza preliminar de este estudio se recomienda hacer más investigación sobre los diferentes efectos del propóleo, diseñando experiencias que pueden analizar por separado sus efectos en estas u otras lesiones. Por lo visto la gama de concentraciones a las que actúa el extracto etanólico de propóleo será amplia, lo mismo que la naturaleza de los vehículos utilizados para su aplicación.

#### AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, en cuyas

instalaciones se efectuó parte de los trabajos.

A los pacientes que colaboraron con nosotros en la obtención de los datos.

A los Laboratorios Seli y Apiarios Máxima por proporcionarnos parte de la materia prima y reactivos para la obtención del extracto.

#### REFERENCIAS

1. López C., Manual de Patología Oral. Guatemala: Universitaria, 1979. 159 p. (p. 344-347).
2. Krupp MA, Chatton MJ. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 2a. ed. México: El Manual Moderno, (p. 59-60, 352-353)
3. Jawetz E. Melnick J., Adelberg E. Review of Medical Microbiology. 8a. ed. California: Lange Med. Pubn, 1968. 502 p. (p. 121-129)
4. Grisaberti EL. Propolis: a review. Bcc World 1979; Nov. 2:60:59
5. Donadieu Y. Propolis in natural therapeutics. 2a. ed. Paris: Librairie Maloine, 1983. 55 p.
6. APIMONDIA. II Simposio Internacional de Apiterapia. Groceanu R, Bucarest: Apimondia, 1976. 375p.
7. APIMONDIA. Un valioso producto de la apicultura: Propóleo. Investigaciones Científicas y opiniones acerca de su composición, características y utilización con fines terapéuticos. Groceanu R., Bucarest: Apimondia, 1975. 175 p.
8. APIMONDIA. XXV Congreso Internacional de Apicultura. Grenoble, Francia.. APIMONDIA Bucarest, Rumanía, 1975.
9. Liska P, Serrano FE. Investigación preliminar del potencial antimicrobiano del propóleo de abeja (*Apis mellifera*) Rev. Cient. Fac. C.C.Q.Q. y F. 1981; 2:1:15-17.
10. Ministerio de Agricultura, Secretaría Nacional de productos agropecuarios. Los productos de las abejas. Brasil: Fac. de Ciencias de Barretos, 1981. □

## DOSIFICACION DE FENOBARBITAL Y DIFENILHIDANTOINA EN PACIENTES REFERIDOS AL CENTRO DE INFORMACION Y ASISTENCIA TOXICOLOGICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

QUIÑÓNEZ DE PADILLA, A. L. y PARDO DE CHAVEZ, M. A.  
Centro de Información y Asistencia Toxicológica, CIAT. Escuela de Química Farmacéutica  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia USAC

**Sumario** - El presente estudio abarca el análisis de los resultados de las dosificaciones realizadas durante 1987 y 1988 de fenobarbital y difenilhidantoína a través del Centro de Información y Asistencia Toxicológica, -CIAT-, de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, encontrándose que de los 508 análisis realizados solamente un 18.2% de los pacientes para

fenobarbital y un 46% para difenilhidantoína, presentaban concentraciones correspondientes al rango normal. Con estos datos se confirmó que los controles de los niveles sanguíneos se hacen necesarios para lograr adecuar la dosis a cada paciente y con esta individualización llegar a obtener los beneficios terapéuticos deseados.

## INTRODUCCION

A los medicamentos utilizados para controlar los estados convulsivos se les denomina drogas anticonvulsivantes, de las más utilizadas y que ocupan nuestra atención son fenobarbital y difenilhidantoína.

Las convulsiones pueden constituir una situación médica de urgencia que requiere terapia supresiva, y dado que el manejo del síndrome convulsivo necesita una cuidadosa selección del medicamento y su dosis, resulta de primordial importancia individualizar las dosis del medicamento prescrito para obtener los resultados deseados y lograr en cada paciente la normalización de sus actividades.

### Dosificación:

Con difenilhidantoína la dosis terapéutica inicial en el adulto, en crisis convulsiva es de 100 mg. en el primer día y de 330 - 600 mg. en el segundo y tercer día. La dosis de mantenimiento usualmente es de 300 - 400 mg./ día administrada en 1 a 4 dosis. En niños con crisis convulsiva, la dosis inicial es de 10-15 mg/kg/ día, dividida en 2-3 dosis en las primeras 24 horas; la dosis de mantenimiento es de 5 - 10 mg./kg./ día, dividida en 2-3 dosis.

Los valores sanguíneos considerados normales, correspondientes a una dosis terapéutica, van desde 1 - 2 mg.%, aunque hay pacientes que toleran hasta 5 mg% (1,2,3 y 7).

Aunque en el estado epiléptico el fenobarbital no es la droga de primera elección, puede utilizarse en adultos, en casos muy graves, a una dosis de 200 - 300 mg. por vía intramuscular o intravenosa, puede repetirse la dosis a las 6 horas si es necesario; la dosis de mantenimiento es de 100 - 200 mg/día, distribuida en 1 ó 2 tomas. En los niños, especialmente en casos de convulsiones febriles, se emplea fenobarbital en dosis de 3 - 5 mg/kg con buen resultado; la dosis de mantenimiento recomendada va de 2 a 3 mg./kg./día. (5).

El nivel sanguíneo correspondiente a una dosis terapéutica es de 1 mg%, considerándose tóxico un valor superior a 5 mg% (1, 2 y 7).

Con dosis terapéuticas de difenilhidantoína pueden ocurrir efectos adversos, manifestándose síntomas de intoxicación cuando existan condiciones como hipoalbuminemia, daño renal crónico, disfunción hepática e interacción de difenilhidantoína con otros medicamentos. (3,4)

### Interacciones:

Para obtener los resultados deseados en la terapéutica con difenilhidantoína y fenobarbital en general con los anticonvulsivantes, hay que considerar las interacciones que pueden ocurrir. De esta manera los antiácidos administrados junto con la difenilhidantoína, disminuyen los niveles sanguíneos de ésta por obstaculización en la absorción, lo mismo ocurre cuando la difenilhidantoína se administra junto con ácido salicílico, fenilbutazona o valproato de sodio; la pérdida de la difenilhidantoína en este caso es debida a su rápida metabolización en

el hígado, después de haber quedado libre por desplazamiento de las proteínas por aquellos fármacos.

Existen interacciones de los anticonvulsivantes aún a dosis terapéuticas cuando se administran conjuntamente, pudiendo haber incremento de la vida media, prolongación de su acción, reducción o elevación de los niveles plasmáticos. La tabla No. 1 resume este tipo de interacciones.

FARMACO	INTERFIERE CON	EFECTO
Difenilhidantoína	Fenobarbital	Puede alterar los niveles de fenobarbital, es necesario ajustar la dosis.
	Primidona	Incrementa la oxidación de pirimidona.
	Carbamazepina	Reduce los niveles plasmáticos de la carbamazepina.
	Clonazepam	Reduce los niveles plasmáticos del clonazepam.
Fenobarbital	ácido Valpróico	Reduce los niveles plasmáticos del ácido valpróico.
	Carbamazepina	Reduce los niveles plasmáticos de la carbamazepina.
	Acido valpróico	Reduce los niveles plasmáticos del ácido valpróico
Etosuximida	Clonazepam	Reduce los niveles plasmáticos de clonazepam
	Difenilhidantoína	Sin alteración o poca elevación de los niveles plasmáticos de difenilhidantoína.
Diazepam	Difenilhidantoína	Sin alteración o poca elevación de los niveles plasmáticos de difenilhidantoína.
Fenobarbital y Carbamazepina	Difenilhidantoína	Decrecimiento en los niveles plasmáticos de difenilhidantoína

Tabla No. 1 Interacciones de los anticonvulsivantes (Ellenhorn y Barceloux, 1988)

## MATERIALES Y METODOS

En el análisis de difenilhidantoína en presencia de fenobarbital hay interferencia por la estructura química similar de ambas drogas (5), la dosificación de ambos en una misma muestra requiere del aislamiento previo. Para ello se utilizó el método de Olesen (6). Este método separa dichos anticonvulsivantes a distintos valores de pH y logra su determinación a 240 y 265 nm.

Las 508 muestras analizadas correspondieron a pacientes tratados con difenilhidantoína + fenobarbital, difenilhidantoína y fenobarbital. Los pacientes fueron referidos de hospitales y clínicas al CIAT, con el propósito de lograr la mejor adecuación entre la dosis administrada y el estado del paciente.

## RESULTADOS

Valor	Bajo ( $< 1 \text{ mg}\%$ )	Normal ( $1 \text{ mg}\%$ )	Alto ( $1-5 \text{ mg}\%$ )	Intoxicaciones ( $5 \text{ mg}\%$ o más)
Fenobarbital	23.3	18.2	34.8	23.7

Total de muestras analizadas: 236

Valor	Bajo ( $< 1 \text{ mg}\%$ )	Normal ( $1-2 \text{ mg}\%$ )	Alto ( $2-5 \text{ mg}\%$ )	Intoxicaciones ( $5 \text{ mg}\%$ o más)
Difenilhidantoína	35	46	18.3	0.7

Total de muestras analizadas: 272

## DISCUSION

Solamente 18.2% de los pacientes referidos para control, se encontraron con concentraciones sanguíneas correspondientes al nivel normal de fenobarbital y 46% de difenilhidantoína. Esto es consecuencia en gran parte de que la dosificación con fenobarbital es más difícil de regular y más fácil de llegar a niveles tóxicos, mientras que con difenilhidantoína el nivel normal es más amplio y permite un margen de dosificación por lo que el médico puede a criterio propio, regular la dosis.

En los casos referidos al CIAT, también estuvieron los relacionados con intoxicaciones por fenobarbital, siendo en su mayoría intentos de suicidio, debido al fácil acceso al producto y al escaso margen de seguridad para variar las dosificaciones.

El 23.3% de las muestras analizadas para fenobarbital y el 35% de difenilhidantoína, están por debajo de las concentraciones óptimas para obtener la acción terapéutica deseada, lo cual es un indicador para el médico de que debe mejorar el plan de administración de los medicamentos.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Como se puede ver en los resultados de las dosificaciones de fenobarbital y difenilhidantoína, se hace necesario el control sanguíneo de los pacientes medicados con estas drogas anticonvulsivantes, para poder adecuar la dosis en cada paciente y así obtener los niveles sanguíneos que a criterio médico proporcionen los beneficios terapéuticos deseados.

2. Entre las manifestaciones clínicas del fenobarbital está la sedación. El control de los pacientes es muy importante, dado que es necesario controlar el síndrome convulsivo para no ocasionar cambios, y así los pacientes puedan continuar siendo miembros útiles a la sociedad.

3. Los resultados bajos de difenilhidantoína (35%) están relacionados con las interacciones ya mencionadas, como lo son el uso de antiácidos y la combinación con otros anticonvulsivantes.

## REFERENCIAS

1. **Arena J.** Poisoning 4a. ed. Illinois: Charles Thomas. 1979, 827 p.
2. **Casaret I, Doull L.** Toxicology. 3a. ed. New York: Macmillan. 1986, 974 p.
3. **Ellenhorn M, Barceloux D.** Medical Toxicology. New York: Elsevier. 1988. 1512 p.
4. **Kaye S.** Handbook of Emergency Toxicology. 3a. ed. Illinois: Charles Thomas. 1977, 514 p.
5. **Litter M.** Farmacología. 6a. ed. Argentina: El Ateneo. 1953.
6. **Olesen VO.** Determinación de Fenobarbital y Difenilhidantoína en suero por Espectrofotometría Ultravioleta. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 20,63-69, 1967.
7. **Sunshine I.** Methodology for Analytical Toxicology. Florida: CRC Press. 1978, 478 p.