

BOLETÍN CIME

(Centro de Información sobre Medicamentos)

ÁREA DE FARMACIA

DIFENILHIDANTOÍNA - FENOBARBITAL

	DIFENILHIDANTOÍNA	FENOBARBITAL
Acción Terapéutica	Anticonvulsivante, antiarrítmico.	Anticonvulsivante barbitúrico, hipnótico, sedante.
Mecanismo de Acción	Estabiliza la membrana neuronal y disminuye la actividad de las convulsiones por aumento de eflujo o disminución de influjo de iones sodio a través de la membrana en la corteza motora durante la generación del impulso nervioso; prolonga el período refractario efectivo.	Deprime la actividad del S.N.C. por unión de los sitios barbitúricos en los receptores-GABA, mejorando la actividad GABA; deprime la actividad del sistema reticular; con altas dosis puede ser gabamimético.
Biodisponibilidad	- Absorción: V.O. baja, depende de la formulación (base o sal); disminuye en neonatos y se altera con alimentos.	- Absorción: V.O. 70-90%.
	- Tiempo de pico sérico: V.O. cápsulas de liberación prolongada: 4-12 horas. preparación de liberación inmediata: 2-3 horas.	- Comienzo de acción V.O.: 20-60 minuto; I.V.: 5 minutos.
	- Vida media: rango 7-42 horas (promedio 22 horas).	- Vida media: 1-6 días (varía con la edad).
	- Unión a proteínas: adultos 90-95%; disminuye en neonatos (hasta 20% libre), lactantes (hasta 15% libre). Aumenta la fracción libre en pacientes con hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, disfunción renal o uremia.	- Unión a proteínas: 35-50%, disminuye en neonatos.
	- Metabolismo: enterohepático. Debido a que es un proceso saturable, pequeños aumentos en las dosis pueden producir aumentos sustanciales en las concentraciones plasmáticas.	- Metabolismo: hepático.
	Eliminación: se elimina por orina como glucorónido, < del 5% sin cambios. El clearance tiene gran variabilidad, dependiendo de la función hepática y de la dosis administrada. Aumenta con la hipertermia.	- Eliminación: 20-50% se excreta sin cambios por orina; clearance puede aumentar con la alcalinización de la orina. Moderadamente dializable (20-50%).
Usos	- Tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, parciales simples y complejas. - Prevención de convulsiones post traumáticas. - Arritmias ventriculares, incluyendo las asociadas con intoxicación digitalica, intervalo Q-T prolongado y cirugía reparadora de enfermedades cardíacas congénitas. - Epidermólisis bullosa. - Dolor neuropático.	- Tratamiento de convulsiones generalizadas tónico-clónicas y parciales. - Convulsiones neonatales. - Convulsiones febriles en niños. - Tratamiento de hiperbilirrubinemia neonatal y en colestasis crónica (estimula la conjugación de la bilis).
Dosis	Status epilepticus - Anticonvulsivante: I.V. Dosis de carga: (lento 50 mg/minuto). - Neonatos: 15-20 mg/kg. - Lactantes, niños y adultos: 15-20 mg/kg. Dosis máxima: 1500 mg. I.V. y V.O. Mantenimiento: (12 horas después de la dosis de carga). - Neonatos: inicial 5 mg/kg/día cada 12 hs; usual 5-8 mg/kg/día cada 12 horas (algunos pacientes requieren dosis cada 8 horas). - Lactantes y niños: inicial 5 mg/kg/día cada 8-12 horas. - Adultos: usual 300 mg/día o 4-6 mg/kg/día cada 8-12 horas. Insuficiencia renal: no se necesita ajustar la dosis. Insuficiencia hepática: puede requerirse ajuste de dosis en base al dosaje de la droga. 3,5 mg/kg de fenitoína aumenta en 5 µg/ml el nivel sérico. Recordar que en hipoalbuminemia aumenta el nivel de difenilhidantoína libre.	- Debe ser ajustada cuidadosamente y lentamente de acuerdo a los requerimientos y la respuesta individual. Anticonvulsivante: Status epilepticus. I.V. Dosis de carga: (lento 30 mg/minuto). 20 mg/kg Dosis Máxima: 1500 mg I.V. y V.O. Mantenimiento: (comenzar 12 horas después de la dosis de carga) 3-5 mg/kg/día cada 12-24 horas adultos: 100-300 mg/día Dosis Máxima 600 mg/día, Administrar 4 mg/kg I.V. por cada 5 mg/ml de incremento sérico deseado. Hiperbilirrubinemia - Neonatos: V.O. 1 a 5 días de vida 7 mg/kg/día o I.M. 1er día de vida y 5 mg/kg V.O. hasta 7mo. día de vida. - Niños: < 12 a: (V.O.) 3-8 mg/kg/día cada 8-12 horas (dosis hasta 12 mg/kg/día han sido usadas). - Adultos: (V.O.) 90-180 mg/día cada 8-12 horas. Insuficiencia renal: pacientes con severa falla renal (< 10 ml/min) deben recibir fenobarbital cada 12-16 horas. Insuficiencia hepática: los barbitúricos deben ser usados con precaución en pacientes con desmejoramiento en la función hepática. La dosis inicial debería ser reducida.
	- Dosis dependiente Sistema nervioso central: alteraciones del lenguaje, desvanecimiento, somnolencia, letargo, coma, ataxia, disquinesia, temblor. Ocular: nistagmus, diplopía, visión borrosa. - Cardiovasculares: (I.V.) hipotensión, bradicardia, arritmias, colapso cardiovascular (especialmente con infusión I.V. rápida). - Sistema nervioso central: fiebre, cambios de ánimo. - Dermatológicas: hirsutismo, síndrome de Stevens-Johnson, rash, dermatitis exfoliativa, rasgos faciales groseros. - Endócrinas y metabólicas: depleción de ácido fólico, hiperglucemia, osteomalacia.	- Cardiovasculares: hipotensión, colapso circulatorio. - Sistema nervioso central: somnolencia, excitación paradójica, sedación, actividad hiperquinética, empeoramiento cognitivo, defectos en la comprensión general, déficit en la memoria reciente, disminución de la atención, ataxia. - Respiratorias: depresión respiratoria, apnea (especialmente con infusión I.V. rápida). - Dermatológicas: erupción cutánea, rash, dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson. - Hematológicas: anemia megaloblástica. - Hepáticas: hepatitis. - Otras: dependencia psicológica y física. La extravasación puede producir daño tisular (pH alcalino de la droga).

<p>Reacciones Adversas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinales: náuseas, vómitos, hiperplasia gingival (puede ser minimizado con una buena higiene oral y masajes en las encías). - Hematológicas: discrasia sanguínea, seudolinfoma, linfoma. - Hepáticas: hepatitis. - Locales: irritación venosa y dolor, tromboflebitis. Lesión tisular severa si se atraviesa el tejido subcutáneo, que puede desaparecer horas o días después. - Neuromusculares y esqueléticas: neuropatía periférica, osteomalacia. - Otras: linfadenopatías, síndrome Lupus like. 			
<p>Teratogenicidad y Lactancia</p>	<p>Embarazo: factor D (hay evidencias positivas de riesgo en el feto).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Administrar suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo. Administrar vitamina K durante las últimas semanas de embarazo y al recién nacido para prevenir desórdenes de sangrado. - Pequeñas cantidades pasan a la leche materna. - Han sido reportados raros casos de enfermedades malignas, incluyendo neuroblastoma, en niños cuyas madres habían recibido fenitoína durante el embarazo (síndrome fetal por hidantoína). 		<p>Embarazo: factor D (hay evidencias positivas de riesgo en el feto).</p> <p>Lactancia: ha sido asociada con efectos significantes sobre lactantes y debería ser administrada con precaución a madres que amamantan.</p>	
<p>Contraindicaciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad a la droga. - Bloqueo cardíaco. 		<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad a la droga. - Depresión del S.N.C. preexistente. - Dolor severo incontrolado. - Porfiria. - Enfermedad respiratoria severa con disnea u obstrucción. 	
<p>Precauciones</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con porfiria. - Discontinuar si ocurre rash o linfadenopatías. - Con dopamina puede producir hipotensión y/o paro cardíaco. - Con acetazolamida o ergocalciferol, aumenta riesgo de osteomalacia cuando se la administra concomitantemente. - Con ibuprofeno, aumenta riesgo de toxicidad de la fenitoína en pacientes con insuficiencia renal. 		<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con disfunción hepática o renal. 	
<p>Advertencias</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Con concentraciones séricas tóxicas puede ocurrir daño cerebeloso permanente. - La solución inyectable contiene propilenglicol y alcohol bencílico. - La difenilhidantoína puede incrementar el metabolismo de vitaminas D y K. El uso prolongado de difenilhidantoína puede requerir el aumento de requerimientos de: vitaminas D, K, B12, ácido fólico y calcio. Altas dosis de ácido fólico pueden disminuir la biodisponibilidad de la difenilhidantoína. - 100 mg de fenitoína sódica equivale a 90 mg de fenitoína base. - Algunos pacientes metabolizan lentamente y por lo tanto exhiben signos de toxicidad aún con dosis bajas o moderadas. Este efecto resulta de una deficiencia congénita enzimática. 		<ul style="list-style-type: none"> - La suspensión abrupta puede precipitar el status epilepticus. - Luego de una administración crónica debe suspenderse lentamente. - La solución inyectable contiene propilenglicol. - Los barbitúricos pueden aumentar el metabolismo de las vitaminas D y K. Con el uso prolongado de fenobarbital pueden aumentar los requerimientos de: vitaminas D, K, C, B12, ácido fólico y calcio. 	
<p>Interacciones</p>	<p>Dism. cc séricas de estas drogas</p>	<p>Acenocumarol, amprenavir, anticonceptivos orales, busulfán, carbamecepina, ciclosporina, corticosteroides, deflazacort, doxicilina, etosuximida, felbamato, furosemida, indinavir, itraconazol, lamotrigina, levodopa, levotiroxina, lidocaína, mebendazol, mexiletina, nimodipina, paracetamol, quinidina, relajantes musculares no despolarizantes, rifampicina, saquinavir, teofilina.</p>	<p>Dism. cc séricas de estas drogas</p>	<p>Acenocumarol, amprenavir, anticonceptivos orales, antidepressivos tricíclicos, betabloqueantes, carbamecepina, ciclofosfamida, ciclosporina, cloranfenicol, clorpromazina, corticosteroides, digitoxina, doxiciclina, etosuximida, fenotiácinas, griseofulvina, halopridol, itraconazol, lamotrigina, metronidazol, nelfinavir, nimodipina, quinidina, ritonavir, saquinavir, tacrólimus, warfarina.</p>
	<p>Aum. cc séricas de estas drogas</p>		<p>Aum. cc séricas de estas drogas</p>	<p>Benzodiazepinas y depresores del SNC.</p>
	<p>Aum. cc séricas de difenilhidantoína</p>	<p>Amiodarona, antagonistas H2, antidepressivos tricíclicos, cimetidina, clobazam, cloranfenicol, felbamato, fluconazol, fluoxetina, hidrato de cloral, isoniácida, metronidazol, nifedipina, omeprazol, oxcarbacepina, pirazinamida, ranitidina, salicilatos, sulfonamidas, tacrólimus, trimetoprima.</p>	<p>Aum. cc séricas de fenobarbital</p>	<p>Ácido valproico.</p>
	<p>Dism. cc séricas de difenilhidantoína</p>	<p>Aciclovir, ácido fólico, antiácidos, bleomicina, cisplatino, diazóxido, doxorubicina, metotrexato, nelfinavir, rifampicina, ritonavir, vigabatrim, vimblastina.</p>	<p>Dism. cc séricas defenobarbital</p>	<p>Piridoxina, rifabutina, tioridazina.</p>
	<p>Aum. cc séricas de difenilhidantoína</p>	<p>Ácido valproico, carbamecepina, ciprofloxacina EV, clonazepam, diazepam, fenobarbital, topiramato, zidovudina.</p>	<p>Aum. cc séricas de fenobarbital</p>	<p>Difenilhidantoína.</p>
	<p>V.O.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El horario de administración debe ser uniforme con respecto a las comidas. - Separar 2 horas su administración de: antiácidos, nutrición enteral, suplementos de magnesio y calcio. - Agitar bien la suspensión antes de cada dosis. - Para su administración por S.N.G., debe ser diluida con un diluyente compatible (agua destilada, solución fisiológica) y luego de pasar la medicación lavar la sonda con al menos 20 ml del diluyente utilizado, para minimizar las pérdidas por adherencia. 		<p>V.O.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La solución oral no es estable en agua. - No agregar soluciones ácidas porque puede precipitar. - Se puede administrar la solución con agua, leche o jugo. - Proteger de la luz. <p>I.V.: velocidad de inyección IV directa: 2 mg/kg/minuto; velocidad máxima lactantes y niños: 30 mg/minuto adultos> 60 kg: 60 mg/minuto.</p> <p>Concentración de administración: sin diluir o diluir con = volumen de dextrosa 5% o solución fisiológica.</p>	

<p>Administración y Estabilidad</p>	<p>- I.V.: Lavar la vía con 5 ml de solución fisiológica para evitar la precipitación. Evitar dentro de lo posible venas de manos y pies. Utilizar venas de gran calibre. Push: - Neonatos: velocidad de infusión 0.5 mg/kg/minuto. - Lactantes, niños y adultos: velocidad de infusión 1-3 mg/kg/minuto; velocidad máxima: 50 mg/minuto. Infusión intermitente (no es recomendada): diluir con solución fisiológica (no mezclar con glucosa u otras drogas porque puede precipitar como fenitoína ácida). La solución es estable mientras no precipite y no esté turbia, puede ser utilizada si está levemente amarillenta. La refrigeración puede precipitar la solución, que revierte cuando llega a la temperatura ambiente. Después de la administración I.V. lavar la vía con solución fisiológica para disminuir la irritación. Monitorear función cardíaca y tensión arterial.</p>	
<p>Rango Terapéutico</p>	<p>- <i>Neonatos</i>: 8-15 µg/ml. - <i>Niños y adultos</i>: 10-20 µg/ml. La toxicidad es medida clínicamente, algunos pacientes necesitan niveles superiores de los sugeridos (inicialmente nistagmus, ataxia y disartria, coma, luego pupilas rojas, hipotensión, depresión respiratoria, apnea). > 20 µg/ml: tóxico. > 100 µg/ml: letal. Obtener la muestra dentro de los 60 minutos previo a la dosis.</p>	<p>15-40 µg/ml. > 40 µg/ml: potencialmente tóxico (sueño). > 50 µg/ml: coma. > 80 µg/ml: potencialmente letal. Obtener la muestra dentro de los 60 minutos previo a la dosis.</p>
<p>Presentación</p>	<p>Ampollas de 2 ml: 50 mg/ml. Cápsulas: 100 mg. Jarabe: 25 mg/ml.</p>	<p>Ampollas de 2 ml: 50 mg/ml. Comprimidos: 15-100 mg. Solución oral (preparado magistral): 20 mg/ml.</p>

Bibliografía:

1. Medaxon. AHFS DI Plus First Data Bank, 1999.
2. Takemoto CK, Hodding JH, Krau DM. pediatric Dosage Handbook. Lexi-Comp. Inc. Hudson Ohio, 6th Ed, 1999-2000.
3. Micromedex, Inc. Volumen 100 1974-2000.
4. Phelps SJ, Hak EB. Guidelines for administration of intravenous Medications to Pediatric Patients. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 5th Ed, 1996.
5. Medicines for Children. Medicines Committee of Royal College of Paediatrics and Child Health and the Neonatal and Paediatrics Pharmacist Group; 1999.
6. Philp DM, Walz DL. Pocket Guide to I.V. Drugs. Springhouse Corporation, 2000.
7. Rxlist: www.rxlist.com/cgi/generic

Autoras: Farmacéuticas Mariel Pérez y Norma Sberna
Se agradece la revisión del Boletín a los Dres. Hugo Arroyo y Susana Rodríguez de Schiavi



Fundación Hospital de Pediatría
Prof. Dr. Juan P. Garrahan

AREA DE FARMACIA

cime@garrahan.gov.ar
Combate de los Pozos 1881. 1º piso
(C1245AAM) Ciudad de Buenos Aires
Tel. 43 08 43 00 interno: 1692