

11209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD

EFFECTOS DE LA FENITOINA TOPICA
EN LA CICATRIZACION POR
SEGUNDA INTENCION.
ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATAS

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE CIRUGIA GENERAL

P R E S E N T A

DR. HERNAN RODRIGUEZ GOJON

ASESORES:

DR ROBERTO PEREZ GARCIA

DR. ROSALIO MERCADO CAMARGO

2002

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1999



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

208

DR. ROBERTO PEREZ GARCIA.
JEFE DE LA DIVISION DE CIRUGIA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA
GENERAL.
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.
ASESOR DE TESIS.

DR. ROSALIO MERCADO CAMARGO.
JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION.
INSTITUTO NACIONAL DE
REHABILITACION-ORTOPEDIA.
ASESOR DE TESIS.

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO. HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA



SECRETARIA DE SALUD



DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COLABORADORES:

Q.B.P. CARLOS MARTINEZ CANSECO

T.L. JOEL MENDEZ HEREDIA

DRA. CAROLINA CERVANTES GRANADOS

Dedicatoria:

*A mis padres,
mis hermanos
y mis maestros.*

*Agradecimiento especial al
Dr. Roberto Pérez García y al
Dr. Juan Rodríguez Vázquez.*

INDICE

	página
1- INTRODUCCION.	1
2- MARCO TEORICO.	4
CICATRIZACION	4
MANEJO CLINICO DE LAS HERIDAS	7
FACTORES QUE AFECTAN LA CICATRIZACION	8
DIFENILHIDANTOINA	9
CLORURO DE BENZALCONIO	20
3- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	21
4- HIPOTESIS.	23
5- MATERIAL Y METODOS.	24
6- RESULTADOS.	28
7- DISCUSION	30
8- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	32

• INTRODUCCION:

La actitud pasiva hacia la biología de la reparación de los tejidos tiene raíces históricas. Los escritos médicos más antiguos tratan extensivamente el cuidado de las heridas. En siete de los cuarenta y ocho casos reportados incluidos en los papiros de Smith (1700 a.C.) describe las heridas y sus manejos. Empíricamente los antiguos médicos Egipcios, Griegos, Hindúes y Europeos desarrollaron métodos gentiles para el tratamiento de las heridas. Ellos observaron la necesidad de remover cuerpos extraños, suturas, cobertura de heridas con materiales limpios y proteger las heridas contra materiales corrosivos.

Durante el siglo XIV, con el aumento del uso de la pólvora y el aumento de las heridas por balas, una nueva era en el tratamiento de las heridas surgió. En lugar de mantener una actitud expectante en el manejo de las heridas y dejar que los procesos naturales de reparación se llevaran a cabo, los cirujanos asumieron una postura agresiva. Acciones activas y dramáticas fueron realizadas para "ayudar a la reparación de las heridas".

La aplicación de aceite hirviendo, aceite encendido, cauterio caliente y escaldamiento con agua, cambiaron el manejo gentil con lavados de agua tibia, agua hervida y fomentos. La limpieza fue olvidada. No es necesario decir que esta actitud de "hay que hacer algo" hacia la ayuda del proceso de cicatrización produjo resultados desastrosos.

A mitad del siglo XVI, Ambroise Paré, el gran cirujano de la Armada Francesa, redescubrió los métodos gentiles. Como en tantas grandiosas contribuciones biológicas, la suerte jugó un papel fundamental. Durante la batalla de Villaine, las reservas de aceite se agotaron y Paré fue forzado a aplicar tratamientos más gentiles a las heridas de amputación. Para su sorpresa estas heridas sanaron rápidamente sin las complicaciones esperadas. De este principio, la era moderna de cuidados gentiles de las heridas emergió. John Hunter, William Stewart, Halstead, Alexis Carrel y muchos otros grandes biólogos clínicos demostraron que minimizando el daño a tejidos produce una rápida y efectiva cicatrización. La mayoría de los avances técnicos en el cuidado de heridas en el siglo pasado se han basado en un concepto de "mínima interferencia", si el cirujano puede remover todos los impedimentos, el proceso normal de cicatrización producirá el mejor resultado posible¹.

La difenilhidantoína (DFH) fue inicialmente sintetizada en 1908 por Blitz, pero su actividad anticonvulsivante no fue descubierta hasta 1938 por Merritt y Putnam. En contraste con el descubrimiento accidental más temprano de las propiedades antiepilépticas del bromuro y fenobarbital, la DFH fue el producto de una investigación entre estructuras relacionadas al fenobarbital no sedativas que fueran capaces de suprimir las convulsiones por electrochoque en animales de laboratorio. Fue introducida para el tratamiento sintomático de la epilepsia ese mismo año. El descubrimiento de la DFH fue un avance

significativo. Como este agente no es sedativo a dosis ordinarias, estableció que los agentes anticonvulsivantes no necesitan inducir sueño y favoreció la búsqueda de drogas con acción selectiva anticonvulsivante².

El primer efecto secundario, la hiperplasia gingival, fue observada en 1939, y desde entonces otros efectos han sido reportados². En 1958 Shappiro llevó a cabo el primer estudio controlado sobre el efecto de la fenitoína en heridas gingivales observando aceleración de la cicatrización³.

• **MARCO TEORICO:**

CICATRIZACIÓN: Es el proceso por el cual el tejido dañado es reparado con reestablecimiento de la fuerza tisular y resistencia a la infección y otras fuerzas externas. Es un proceso crítico en la práctica de la cirugía⁴. En la reparación de heridas hay tres mecanismos básicos. El colágeno (tejido conectivo), es formado por los fibroblastos en una herida en cicatrización. El colágeno es responsable de adherir tejidos y es un importante determinante de la fuerza del tejido. Es inicialmente formado como protocólagena que es un precursor rico en prolina, el cual es hidroxilado para formar colágeno, el cual contiene glicina, prolina e hidroxiprolina. Es formado por tres cadenas polipeptídicas que se enrollan en una hélice hacia la izquierda y la molécula entera se enrolla hacia la derecha. El cruzamiento intenso entre las moléculas sucede y aumenta la fuerza de la cicatriz. La síntesis de colágeno requiere de hierro ferroso, oxígeno, ácido ascórbico (vitamina C) y α -cetoglutarato. La deficiencia de vitamina C produce una cicatrización incompleta y débil⁵.

La **cubierta epitelial** de una herida se produce cuando las células epiteliales recién formadas migran dentro de la superficie de la herida desde sus márgenes. Una vez cubierta (reepitelizada), la herida tiene una barrera intacta contra la infección de organismos ambientales. Las heridas nuevas y limpias no tienen resistencia a la infección de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

contaminantes superficiales las primeras 6 horas, a los 5 días la herida no complicada tiene la misma resistencia a la infección como la piel intacta. El epitelio migra lentamente y un injerto cutáneo puede ser requerido para una cicatrización completa de heridas abiertas amplias.

La **contracción** de los tejidos de la herida ayuda a la herida a cerrar disminuyendo su superficie. La contracción ocurre en heridas abiertas y es importante en la cicatrización por segunda intención. Los miofibroblastos ejercen una fuerza contráctil en la herida y son los responsables de la contracción⁴.

Cuatro fases básicas ocurren en el proceso de cicatrización, el cual lleva al retorno de la fuerza tisular: La fase de **coagulación**, ocurre después del daño tisular que causa hemorragia de vasos dañados y de linfáticos. La vasoconstricción ocurre casi inmediatamente como resultado de la acción de catecolaminas. Otros componentes vasoactivos como bradicinina, serotonina, e histamina son producidos por mastocitos. Estos inician el proceso de diapédesis. Las plaquetas derivadas de la hemorragia forman el coágulo hemostático. Las plaquetas producen factores de la coagulación para producir fibrina, que es hemostática y forma una red para la migración posterior de células inflamatorias y fibroblastos. La fibrina es producida del fibrinógeno, que es activado por trombina derivada de su precursor, la protrombina en la presencia de tromboplastina. Si la red de fibrina

es eliminada, la fuerza máxima de la herida es disminuida. La fase de **inflamación** se caracteriza por la migración de leucocitos dentro de la herida. Antes de 24 horas en la herida predominan los leucocitos polimorfonucleares seguidos por los macrófagos. En la fase de **fibroplasia** es cuando los eventos más importantes para el Cirujano ocurren. La fibroplasia aumenta la fuerza de la herida y la integridad del tejido es recuperada. En 10 horas después de la cirugía, ya hay evidencia de síntesis de colágeno aumentada. A los días 5 a 7, la síntesis de colágeno llega a su máximo y posteriormente declina gradualmente. Adicionalmente, hay producción significativa de matriz tisular y proliferación vascular.

Remodelación. La herida es un proceso "sobreregulado" hasta que ocurre la remodelación. En ese punto, las células inflamatorias agudas y crónicas disminuyen gradualmente, la angiogénesis cesa, y la fibroplasia acaba. El equilibrio entre la síntesis y la degradación de colágena es gradualmente restaurado. Normalmente, una reparación fibrosa es imperfecta, pero es funcional y no excesiva. Después de un mes, una herida no complicada alcanza el 50% de su fuerza, al segundo mes el 75% y a los 6 meses el 95%⁵.

Citocinas: Las citocinas son sustancias que proveen comunicación entre las células para su interacción. Aparentemente juegan un papel en la regulación de la fibrosis, la cicatrización de heridas crónicas e

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

//

injertos tisulares, vascularización, el aumento de fuerza reparadora de hueso y tendones, y posiblemente hasta control de malignidad.

Estas son realmente "hormonas de herida" y pueden ser endócrinas, parácrinas, autócrinas e intrácrinas⁵.

MANEJO CLINICO DE LAS HERIDAS

Cicatrización por primera intención es cuando los márgenes de una herida son inmediatamente aproximados después del daño. La epitelización ocurre en 48-72 hs.

La cicatrización por segunda intención ocurre cuando los márgenes de la herida se dejan abiertos y no aproximados. Conocido como cierre secundario, permite al tejido necrótico e infectado ser accesible para la debridación quirúrgica, se utiliza primariamente para heridas muy contaminadas. El tejido de granulación se forma en la superficie de la herida en este tipo de cicatrización, se caracteriza por ser de aspecto húmedo color rojo intenso y contener abundantes células inflamatorias y vasos capilares, este tejido no es estéril, pero el gran número de fagocitos actúa como una barrera para la infección. Cuando la cuenta de bacterias cae a 10^4 organismos por mm^3 , usualmente la herida puede ser cerrada o se puede aplicar un injerto cutáneo, o el tejido puede soportar el crecimiento de células epiteliales.

La cicatrización por tercera intención ocurre con el cierre primario retrasado de la herida, se usa para heridas con bajo grado de

contaminación bacteriana, la herida se deja abierta y se observa por algunos días. Si los márgenes de la herida son saludables para el tercer día o cuarto, éstos se aproximan y el progreso de la cicatrización se retrasa muy poco, en forma similar al cierre primario^{4,5}.

FACTORES QUE AFECTAN LA CICATRIZACION

Edad: los pacientes jóvenes cicatrizan más rápidamente que los viejos.

Malnutrición: Impide la cicatrización, en general las heridas reciben prioridad para las necesidades biológicas sobre otros sistemas de órganos.

Vascularidad: áreas de alta vascularidad como la cara, cicatrizan mejor que regiones de pobre vascularidad, como el área pretibial.

Drogas antiinflamatorias como los esteroides, retrasan la cicatrización si son usadas durante los primeros días de la cicatrización, pero tienen poco efecto si se dan después. Los niveles adecuados de oxígeno son necesarios en el área local herida para la cicatrización adecuada, los fibroblastos requieren oxígeno para sintetizar colágena, y los fagocitos requieren oxígeno para ingerir y matar bacterias. Los factores que afecten la oxigenación o la nutrición local afectarán la cicatrización como por ejemplo la hipoxemia, hipotensión, insuficiencia vascular e isquemia local por suturas ajustadas. La radioterapia causa obliteración de vasos pequeños de la dermis,

resultando en isquemia local y cicatrización retrasada. La sepsis local es probablemente la causa más común de cicatrización retrasada o dehiscencia de herida. La fuente usual de contaminación bacteriana es la flora del propio paciente^{4,5}.

DIFENILHIDANTOINA (DFH)

La DFH es una droga que se utiliza en forma primaria para todos los tipos de epilepsia, excepto las crisis de ausencia. Se ha estudiado más a conciencia en el laboratorio y en la clínica que cualquier otro agente antiepiléptico. Se ha utilizado también como antiarrítmico².

Efectos farmacológicos. Sistema Nervioso Central.

La DFH ejerce una actividad anticonvulsivante sin causar depresión generalizada del CNS. En dosis tóxicas puede producir signos excitatorios y a niveles letales un tipo de rigidez de descerebración.

El efecto más significativo de la fenitoína es su habilidad de modificar el patrón de convulsiones máximo por electrochoque. La fase tónica característica puede ser abolida completamente, pero la convulsión clónica residual puede ser exagerada y prolongada. Esta acción modificadora también es observada con otras drogas anticonvulsivantes que son efectivas contra convulsiones tónico-clónicas generalizadas. En contraste, la fenitoína no inhibe las convulsiones clónicas producidas por el pentilenetetrazol. Administrada intravenosamente la fenitoína no inhibe convulsiones en el modelo².

Mecanismo de acción. Su mecanismo de acción es el de estabilizador de membranas celulares excitables y no excitables, se ha observado que disminuye el flujo en reposo de los iones de sodio y de las corrientes de sodio que fluyen durante los potenciales de acción o la despolarización químicamente inducida, además la entrada del ion calcio durante la despolarización está disminuida en forma independiente o a consecuencia de la menor concentración intracelular de sodio. También puede retrasar la activación de la corriente hacia el exterior de potasio durante un potencial de acción lo cual prolonga el período refractario. Los episodios de descargas reiteradas por pasaje de corriente dentro de las células son muy sensibles a la supresión por DFH. Aunque estos efectos iónicos suelen distinguirse en forma cuantitativa y cualitativa de los producidos por los anestésicos locales, pocas veces se han demostrado a concentraciones de 10mMol o menos².

La fenitoína limita el disparo repetitivo de los potenciales de acción evocados por una despolarización sostenida de neuronas de médula espinal de ratón mantenidas *in vitro*. Este efecto es mediado por una disminución del grado de recuperación de canales de sodio activados por voltaje en desactivación. Estos efectos son evidentes a concentraciones en el rango de dosis terapéuticas en el fluido cerebroespinal en humanos, concentraciones que se correlacionan con la cantidad de sustancia libre en plasma. A estas concentraciones, los efectos de los canales de sodio son selectivos, no

se detecta actividad espontánea o respuestas a GABA o glutamato aplicado iontoforéticamente. A concentraciones 5 a 10 veces mayores, múltiples efectos son evidentes, incluyendo reducción de actividad espontánea, aumento de las respuestas al GABA, y otras sustancias; estos efectos pueden preceder algunos de la toxicidad indeseada asociada a niveles elevados de fenitoína².

Propiedades Farmacocinéticas. Las características farmacocinéticas de la fenitoína son influenciadas marcadamente por su limitada solubilidad acuosa y por su eliminación dependiente de dosis. Su inactivación por el sistema hepático microsomal es susceptible a alteración por otras drogas.

La fenitoína es un ácido débil con un pK_a de casi 8.3; su solubilidad acuosa es limitada, hasta en el intestino. En administración intramuscular, la droga se precipita en el sitio de inyección y es absorbida impredecible y lentamente; por eso nunca debe administrarse por esta ruta.

La absorción de fenitoína tras ingestión oral es lenta, en ocasiones variable, y a veces incompleta. Diferencias significantes en biodisposición de las preparaciones farmacéuticas ha sido detectada. Concentraciones pico en plasma pueden ocurrir desde las 3 horas tras una dosis hasta 12 horas después. La absorción lenta durante la administración crónica disminuye la fluctuación de la concentración entre dosis. Después de absorbida la fenitoína es rápidamente distribuida a todos los tejidos.

La fenitoína es extensamente (alrededor de 90%) adherida a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. Una fracción mayor permanece libre en el neonato, en el paciente con hipoalbuminemia y en pacientes urémicos. La adhesión fraccionada en tejidos, incluyendo el cerebro, es casi la misma que en el plasma. Entonces, el volumen de distribución aparente de la fenitoína es alrededor de 0.6 litros/kg pero es casi 10 veces mayor cuando se calcula en base a droga libre. La concentración en el fluido cerebrospinal es igual a la fracción libre en plasma².

Menos de 5% de la fenitoína es excretada sin cambios en la orina. El resto es metabolizada primariamente en el retículo endoplásmico hepático. El mayor metabolito, el derivado parahidroxifenil, es inactivo. Es calculado en 60% a 70% de una dosis simple y menor con uso crónico. Es excretado inicialmente en la bilis y subsecuentemente en la orina , en gran parte como glucurónido. Otros metabolitos aparentemente inactivos incluyen el dihidroxi-catecol y sus 3-metoxi derivados, y el dihidrodiol. A concentraciones plasmáticas menores a 10 mg/ml, la eliminación es del primer orden; la vida media plasmática varía entre 6 y 24 horas. A concentraciones mayores , la eliminación dosis-dependiente es aparente; la vida media plasmática aumenta con la concentración (dosis) tal vez porque la reacción de hidroxilación aproxima la saturación o es inhibida por sus metabolitos. Valores de vida media de 20 a 60 horas son frecuentemente encontrados a concentraciones terapéuticas. Una

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

limitación determinada genéticamente para el metabolismo de la fenitoína ha sido observado².

Toxicidad. Los efectos tóxicos de la fenitoína dependen de la ruta de administración, la duración de la exposición y la dosis. Cuando es administrada intravenosa en un grado excesivo en el tratamiento urgente del status epiléptico, los signos tóxicos más notables son arritmias cardíacas, con o sin hipotensión y/o depresión de sistema nervioso central. La toxicidad cardíaca ocurre más frecuente en paciente mayores y en los que presentan enfermedad cardíaca, pero puede también presentarse en paciente jóvenes y saludables. Estas complicaciones pueden minimizarse administrando la droga a menos de 50 mg/min. La sobredosis oral aguda resulta primariamente en signos referentes al cerebelo y sistema vestibular; altas dosis han sido asociadas con atrofia cerebelar marcada. Efectos tóxicos asociados con la medicación crónica también son primariamente dosis-dependientes cerebelares-vestibulares pero incluyen otros efectos del SNC, cambios de conducta, frecuencia aumentada de convulsiones, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia, y anemia megaloblástica. El hirsutismo es un efecto secundario molesto en mujeres jóvenes. Usualmente estos fenómenos pueden ser tolerables con un ajuste apropiado de la dosis. Efectos adversos serios, incluyendo los de la piel, médula ósea, e hígado probablemente son manifestaciones de alergia a la droga. A pesar de ser raros, necesitan la suspensión del medicamento. La

elevación moderada de la concentración plasmática de enzimas que son usadas para valorar función hepática ha sido observada; como estos cambios son transitorios y pueden resultar en parte de síntesis inducida de enzimas, no necesitan suspender la medicación².

Toxicidad del Sistema Nervioso Central y Periférico es el efecto más consistente de sobredosis de fenitoína. El nistagmo, ataxia, diplopia, vértigo, y otros efectos vestibulo cerebelares son comunes. Visión borrosa, midriasis, y oftalmoplegia también ocurren. Efectos en la conducta incluyen hiperactividad, confusión, somnolencia, apatía, y alucinaciones. Una frecuencia aumentada de convulsiones puede ocurrir en pacientes epilépticos que han recibido cantidades excesivas de fenitoína. Aunque ha sido implicada en daño cerebelar irreversible notado en ciertos paciente epilépticos, hallazgos similares fueron descritos antes de la introducción de este fármaco. Esta condición puede ser entonces consecuencia de convulsiones repetidas. Evidencia electrofisiológica de neuropatía periférica puede ocurrir en hasta 30% de pacientes que reciben fenitoína, pero este fenómeno no es usualmente clínicamente significativo².

La hiperplasia gingival ocurre en aproximadamente 20% de todos los pacientes durante la terapia crónica y es probablemente la manifestación más común de toxicidad a fenitoína en niños y adolescentes jóvenes. Puede ser más frecuente en aquellos individuos que también desarrollan anomalías de la expresión facial. El exceso de crecimiento parece involucrar un metabolismo alterado del

colágeno. Las partes no dentadas de la encía no son afectadas. Esta condición no requiere necesariamente la suspensión del medicamento, y puede ser minimizado con una buena higiene dental. Molestias gastrointestinales incluyen náusea, vómito, dolor epigástrico y anorexia, y pueden ser reducidos tomando la droga con alimentos o en dosis divididas más frecuentes².

Una variedad de efectos endócrinos han sido reportados. Inhibición de síntesis de Hormona Antidiurética (ADH) ha sido observada en pacientes con secreción inapropiada de ADH. La hiperglicemia y glicosuria parecen ser por inhibición de secreción de insulina. Osteomalacia, con hipocalcemia y actividad elevada de fosfatasa alcalina, ha sido atribuida a ambos metabolismos alterados de vitamina D e inhibición de absorción intestinal de calcio. La fenitoína también aumenta el metabolismo de la vitamina K y reduce la concentración de proteínas dependientes de vitamina K que son importantes para el metabolismo normal del Calcio en el hueso. Esto puede explicar porque la osteomalacia no siempre mejora por la administración de vitamina D.

Reacciones de hipersensibilidad incluyen rash morbiliforme en 2% a 5% de pacientes y ocasionalmente reacciones cutáneas más serias como síndrome de Stevens-Johnson. Lupus eritematoso sistémico y necrosis hepática potencialmente fatal han sido reportados en raras ocasiones. Reacciones hematológicas incluyen neutropenia y leucopenia. Algunos casos de aplasia de células rojas, agranulocitosis,

y trombocitopenia leve han sido reportados. La anemia aplásica ha sido asociada con otras hidantoínas. La anemia megaloblástica ha sido atribuida a absorción alterada de folatos pero probablemente involucra también un metabolismo alterado de folatos. Es rara y responde a la administración de ácido fólico. Efectos similares se han reportado durante la medicación con fenobarbital, primidona y mefenitoína. Una linfoadenopatía semejante a la Enfermedad de Hodgkin y a linfoma maligno, es asociada con una producción reducida de inmunoglobulina A (IgA). Hipoprotrombinemia y hemorragia han ocurrido en recién nacidos de madres que recibieron fenitoína durante el embarazo; la vitamina K es un tratamiento efectivo o profiláctico².

Concentraciones plasmáticas. Una buena correlación usualmente es observada entre la concentración total de fenitoína en plasma y el efecto clínico. Así, el control de convulsiones generalmente es obtenido con concentraciones sobre 10 mg/ml, mientras que los efectos tóxicos como el nistagmus se desarrollan a concentraciones alrededor de 20 mg/ml. La ataxia es aparente a 30 mg/ml. y letargia a 40mg/ml.

El grado de fijación a proteínas y la concentración de droga libre en plasma a cualquier concentración de fenitoína es variable en cada paciente. Estos factores pueden confundir interpretaciones de concentraciones medidas de la droga. Como ambas eficacia y toxicidad son dependientes en la concentración de droga libre,

algunos pacientes alcanzarán control adecuado de convulsiones sin evidencia de toxicidad solo cuando la concentración total de fenitoína está sobre el rango terapéutico usual. Más comúnmente, los pacientes presentarán toxicidad cuando la concentración total de fenitoína en plasma es dentro del rango terapéutico aceptado porque la unión a proteínas plasmáticas es reducida (ejemplo por uremia, hipoalbuminemia, y otras drogas). En esos casos la concentración de fenitoína libre debería ser medida como la base para el ajuste de la dosis².

Interacciones medicamentosas. La administración de cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, isoniacida, cimetidina, o ciertas sulfonamidas puede aumentar la concentración de fenitoína en plasma disminuyendo su grado de metabolismo. Inhibición o inactivación de fenitoína debería ser sospechada para otros agentes que también son hidroxilados por el sistema enzimático microsomal. Varios agentes, incluyendo sulfisoxazol, salicilatos, y tolbutamida pueden competir por sitios de fijación en proteínas plasmáticas. Como esto puede aumentar la depuración metabólica y disminuir la concentración total de fenitoína, puede haber poco efecto en la concentración plasmática de droga libre en un estado balanceado. En contraste, el valproato y la fenilbutazona reducen ambos el grado de metabolismo de la fenitoína y su fijación a proteínas plasmáticas. Aunque esto puede tener poco efecto en la concentración plasmática

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

total de droga, la fracción de droga libre puede aumentar substancialmente.

La carbamacepina, puede aumentar el metabolismo de fenitoína, causa una disminución en la concentración de fenitoína. Inversamente, la fenitoína reduce la concentración de carbamacepina. La fenitoína aumenta el grado de excreción de teofilina, y concentraciones plasmáticas de fenitoína también son reducidas cuando las dos drogas se dan en conjunto.

La interacción entre fenitoína y fenobarbital es variable. La fenitoína aumenta el metabolismo de los corticoesteroides y puede disminuir la eficacia de contraceptivos orales².

Dosis. La dosis inicial de fenitoína en adultos es 5 a 6 mg/kg. La dosis es subsecuentemente ajustada, preferentemente con una monitorización de la concentración plasmática, como sea necesario para control de las convulsiones o limitado por su toxicidad. Los incrementos en la dosis pueden ser hechos a intervalos de 1 semana a dosis bajas o a dos semanas cuando la dosis excede 300 mg. diarios. Dosis mayores de 600 mg. diarios son raramente toleradas si se toman regularmente, pero pueden ser necesarias en pacientes ocasionales. Por su relativa larga vida media y absorción lenta, una sola dosis diaria es frecuentemente satisfactoria para adultos, pero intolerancia gástrica o el uso de fórmulas rápidamente absorbidas frecuentemente dictan dosis divididas. Dosis divididas son recomendadas en niños (4 a 8 mg/kg. al día). Si una dosis de

impregnación oral es necesaria, 600 a 1000 mg en porciones divididas sobre 8 a 12 horas, proveerá concentraciones plasmáticas efectivas en 24 horas en la mayoría de los pacientes.

La administración intravenosa de fenitoína no debería exceder 50 mg por minuto para adultos y debe ser seguida por inyección de solución salina para reducir la irritación venosa local que resulta de la alcalinidad de soluciones de esta droga. Un grado menor es preferido, especialmente en pacientes mayores, pero una infusión continua usualmente no es recomendada. Dosis intravenosas de impregnación 15 a 18 mg/kg. producirán concentraciones terapéuticas de entre 20-30 mg/ml. La administración intramuscular no es recomendada por la absorción errática y el daño tisular en el sitio de la inyección².

Otros usos. Algunos casos de neuralgia del trigémino y otras relacionadas parecen responder a fenitoína. También se utiliza en arritmias cardíacas².

Se ha observado que la DFH estimula la dihidrotestosterona lo cual provoca un aumento en la síntesis de matriz en el tejido conectivo y hueso⁶, produce un aumento directo en el número de fibroblastos⁷, disminuye la producción de colagenasas y mejora la cicatrización de los tejidos⁸, aumenta la producción genética para la producción de colágeno tipo VI en los fibroblastos, aumentando la producción de esta y de proteína total^{9,10} disminuye la fagocitosis de colágena¹¹. *In vitro* se ha observado que aumenta el número de receptores de factor

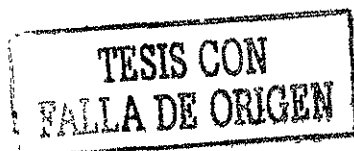
de crecimiento epidérmico¹². Además se ha observado que estimula los fibroblastos de pacientes añosos¹³.

En algunos reportes sobre pacientes se ha observado aceleración de la cicatrización en úlceras por pié diabético usado en forma tópica ¹⁴, en úlceras de pacientes con lepra ^{15,16} y en pacientes con diversas úlceras dérmicas crónicas ayudando además a combatir la infección^{17,18,29}. En pacientes con abscesos superficiales se ha observado aumento en la velocidad de reducción de la cavidad ²⁰. También se ha usado en forma exitosa en epidermolisis bulosa acelerando la cicatrización ^{21,22}. Aplicada en forma tópica al sitio donador de injertos de espesor parcial se observó aceleración de la epitelización y disminución del dolor local ²³.

CLORURO DE BENZALCONIO:

El cloruro de benzalconio es un detergente catiónico que ejerce su efecto bactericida por solubilización de las membranas celulares bacterianas. El mecanismo de acción específico no se conoce, pero al parecer, las células eucarióticas expuestas al cloruro de benzalconio en altas concentraciones por un tiempo suficiente pueden mostrar toxicidad.

Actualmente el cloruro de benzalconio al 0.1% es aprobado por la FDA como desinfectante tópico. La concentración aprobada para su uso en tejidos profundos es de 0.03%. ²⁴



25

- **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

En la actualidad existen muchos productos en el mercado farmacéutico para el manejo de heridas por segunda intención. Entre estos se encuentran los apósitos y los ungüentos humectantes. Todos estos productos tienen un mismo principio de acción: crear un ambiente de humedad en el que el proceso natural de cicatrización pueda ser óptimo. Este es el motivo por el que los diferentes tratamientos con apósitos o humidificación para las heridas de miembros inferiores estimulan el proceso natural de cicatrización. También son aceptados los vendajes que ejercen presión en el tratamiento de heridas crónicas, así como productos tópicos como el zinc y el dextranómero. Por lo tanto parece que existe consenso en relación con el tratamiento de las lesiones de lenta cicatrización: mantener limpia la herida, evitar la infección, eliminar en forma mecánica o quirúrgica el tejido necrótico y mantener un ambiente húmedo. Todas estas medidas pueden considerarse como el tratamiento clásico y convencional de las heridas. Pero a pesar del buen cuidado y los tratamientos y medidas existentes, muchas heridas aún representan un problema. En estos casos, es necesario una influencia estimulante directa sobre los mecanismos fisiológicos de cicatrización de las heridas, como el reestablecimiento de la microcirculación, la angiogénesis, la formación de colágena y la estimulación de fibroblastos. La fenitoina tópica es capaz de realizar

todos estos efectos según estudios clínicos previamente publicados
8,15,16,17,18,19,20,23 pero aun no se cuenta con experimentos realizados
adecuadamente en un modelo animal en heridas dérmicas
superficiales infectadas y no se cuenta con estudios sobre alternativas
en su aplicación como serían combinaciones con otros medicamentos
u otras formas de aplicación como en solución o en ungüento.

- **HIPOTESIS:**

Se sabe que la fenitoína tópica produce aceleración en la cicatrización de heridas por un efecto directo sobre la proliferación de fibroblastos y sobre la síntesis aumentada de colágena y por estimulación de mediadores que aceleran este proceso²⁵. Se piensa que la fenitoína no posee un efecto antibiótico directo ya que se ha observado que la reducción en la infección local pudiera ser por efectos indirectos como el del aumento de la neovascularización o por el reclutamiento local de elementos fagocitarios. Por esto realizamos la hipótesis de que la fenitoína agregada a un vehículo en gel podría además mejorar las condiciones locales para la cicatrización de la herida así como mejorar su absorción y acción local agregando además un elemento con acción antibacteriana como el cloruro de benzalconio.

- **MATERIAL Y METODOS:**

El estudio se llevó a cabo en el laboratorio de bioquímica y en el bioterio del Centro Nacional de Rehabilitación-Ortopedia, en convenio con la División de Cirugía del Hospital Juárez de México.

En un principio, el estudio se inició con un grupo piloto, consistente en 6 ratas Wistar de sexo femenino y se dividieron en 3 grupos de estudio. Se les realizó bajo anestesia general (pentobarbital sodico, 40 mg/ kg de peso), tricotomía dorsal, asepsia y antisepsia con jabón quirúrgico, realizamos una herida en región dorsal con bisturí, de espesor dérmico total, de exactamente cuatro centímetros de superficie, y se tomó muestra para realizar estudio histológico (control). Los grupos se manejaron de la siguiente manera: al grupo uno se le inoculó (10^8 ufc/ml) con una cepa de *staphylococcus aureus* aislada de un paciente con infección ósea crónica, previamente caracterizada fenotípicamente). Se les realizó curación diaria y aplicación de fenitoína 20mg/cm² disuelta en gel de polietilenglicol adicionado con cloruro de benzalconio, en 5 mm³ /20mg de fenitoína. Al grupo dos se le realizó lo mismo sin agregar fenitoína, al grupo tres no se le infecta y se le agregó fenitoína y gel.

Los resultados obtenidos en este primer intento no fueron tan satisfactorios como se esperaba, ya que las ratas infectadas presentaron una infección severa y no se observó una mejoría significativa en la cicatrización con el tratamiento empleado, lo que

nos hizo pensar que la metodología seguida pudiera no ser la correcta de modo que durante este primer estudio se realizaron observaciones importantes: al parecer el tamaño de la herida fue muy grande, de modo que las ratas infectadas presentaron una infección muy severa. Posterior a la realización de la herida, la rata forma una escara protectora sobre la superficie cruenta, impenetrable a la curación, y esta tarda aproximadamente de 2 a 4 días para poder desprenderse, de modo que realizar una curación diaria no tenía ningún sentido, ya que solo con la curación realizada cada tercer día era posible retirar la escara y que el material de curación pudiera estar en contacto con la superficie cruenta. La dilución de la fenitoína en el gel no era la adecuada tampoco, ya que la mezcla resultante fue poco viscosa y escurría fuera de la herida con los movimientos de la rata. También *observamos la necesidad de crear un cuarto grupo donde solamente se agregara gel a la herida para control de esta variable.*

De modo que decidimos realizar un cambio en la metodología, realizando una herida más pequeña para intentar evitar la posibilidad de infección severa, curaciones cada tercer día y disminuyendo la cantidad de gel mezclado con fenitoína, se observó que en la cantidad de 0.5 cm^3 se podían disolver adecuadamente 20 mg. de fenitoína y que proporcionaban una viscosidad muy adecuada para que el medicamento no resbalara fuera de la herida en cualquier posición de la rata.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

30

Se estudiaron posteriormente un total de 32 ratas Wistar adultas, de ambos sexos, con un peso aproximado de 300gr. Bajo anestesia general (pentobarbital sodico, 40 mg/ kg de peso), tricotomía dorsal, asepsia y antisepsia con jabón quirúrgico, se realizó una herida en región dorsal con bisturí, de espesor dérmico total, de exactamente un centímetro de superficie, y se tomó muestra para realizar estudio histológico (control).

Se dividió el total de las ratas en cuatro grupos: El grupo uno se inoculó (10^8 ufc/ml) con una cepa de *staphylococcus aureus* aislada de un paciente con infección ósea crónica, previamente caracterizada fenotípicamente. Se les realizó curación cada tercer día y aplicación de fenitoína $20\text{mg}/\text{cm}^2$ de superficie cruenta, disuelta en gel de polietilenglicol (0.5ml/ 20mg de fenitoína). Al grupo dos se le realizó lo mismo sin agregar fenitoína, al grupo tres no se le infecta y se le agregó fenitoína y gel, y el grupo cuatro no se inoculó y se le aplicó solamente gel.

Se realizaron cultivos y medición del área de epitelización cada tercer día, así como observación de las características físicas de la herida. Las ratas se sacrificaron al final del estudio (20 días), y se tomó biopsia para estudio histopatológico.

Realizamos también un estudio *in vitro* para ver un posible efecto antibiótico de la fenitoína y del gel con cloruro de benzalconio, en el cual se realiza cultivo y antibiograma con diferentes concentraciones de fenitoína y de gel por separado.

Los resultados del estudio se analizaron estadísticamente aplicando la t de student.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

• RESULTADOS:

El grupo uno presentó cierre completo de la herida a los 20 días en promedio ($p < 0.05$), cultivo negativo a los 9 días y biopsia final con abundantes fibroblastos y colágena nueva, escaso infiltrado inflamatorio agudo, abundante neovascularización, adecuada epitelización. En el inicio del estudio, se observó la presencia de edema e hiperemia intensa de los bordes de la herida y aparición de material purulento escaso, los cuales al séptimo día se encontraron notoriamente disminuidos, también observamos una contracción de la herida más rápida en un inicio comparada con los grupos no infectados. El tejido de granulación apareció al sexto día en promedio.

El grupo dos presentó cierre del 87% de la herida al final del estudio en promedio, cultivo negativo a los 18 días y biopsia final con fibroblastos jóvenes, colágena nueva, infiltrado linfocitario, edema, epitelio irregular. También se observaron características físicas similares al grupo uno, pero disminuyeron aproximadamente al onceavo día, también se observó una contracción inicial acelerada de la herida. El tejido de granulación apareció aproximadamente al noveno día.

En el grupo tres se observa un cierre completo de la herida en el día 20 ($p < 0.05$) en promedio, biopsia con fibroblastos jóvenes abundantes, abundante colágena, neovascularización, escaso

infiltrado linfocitario, adecuada epitelización. Físicamente se observó hiperemia leve del borde de la herida en un inicio. El tejido de granulación apareció al tercer día.

En el grupo cuatro se observa un cierre del 92% de la herida al día 20, la biopsia presenta fibroblastos jóvenes, colágena, escasa neovascularización, con epitelio delgado e irregular. Físicamente se observó hiperemia leve al inicio del estudio. El tejido de granulación se observó al sexto día en promedio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **DISCUSION:**

En este estudio observamos que el tratamiento con fenitoína es superior al tratamiento convencional de heridas infectadas, existió una mayor rapidez del grado de contracción y epitelización de las heridas tratadas con fenitoína, el estudio histopatológico reveló además que existe una mayor proliferación de fibroblastos y de producción de colágena y una mayor neovascularización y disminución del edema. Se observa una disminución de los datos de infección local, aparición más rápida del tejido de granulación y una mayor rapidez en la obtención de cultivos negativos a la bacteria inoculada. Estos resultados son semejantes a los resultados publicados por otros autores en estudios clínicos^{9,10,11,14,15,16,17,23}.

La aceleración en la cicatrización se debe directamente a su efecto sobre la proliferación de fibroblastos a nivel local y a la mayor producción de colágeno debido a la inhibición de colagenasas^{13,14,20}, lo que resulta en aumento de producción de tejido de granulación, mayor contenido y maduración de colágeno y contracción de la herida, lo cual corroboramos en nuestro estudio. La disminución del edema local es debido a su efecto antiinflamatorio, lo cual observamos²⁰. Se describe también un efecto directo e indirecto de la fenitoína en su acción contra la infección aunque el mecanismo de acción en este efecto no se conoce¹⁰, en nuestro estudio *in vitro* no

observamos efecto antibiótico. En el estudio con cloruro de benzenal conio si observamos efecto antibacteriano *in vitro*.

• REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1-. Davis/ Christopher. Textbook of Surgery. Sabiston. Twelveth edition. Págs 265-283.
- 2-. Goodman/ Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Ninth Edition. Págs 436-439, 734-735, 602-603.
- 3-. Shappiro M. Acceleration of gingival wound healing in nonepileptic patients receiving diphenylhydantoin sodium. Exp Med Surg. 1958; 16:41-53.
- 4-. Jarrell/ Carabasi.. Surgery. Second Edition Págs 15-17.
- 5-. Schwartz/ Shires/ Spencer. Principles of Surgery. Sixth Edition. Págs 279-300
- 6-. Soory M, Kasasa SC. The effects of epidermal regrowth factor interleukin 1 and phenytoin alone and in combination on C19 steroid conversions in fibroblasts. J Periodontol 1997 sep; 68(9): 819-26.
- 7-. Karsten j, Helsing e. Effect of phenytoin on periodontal tissues exposed to orthodontic force- an experimental study in rats. Br J Orthod 1997 Aug; 24(3): 209-15.
- 8-. O'Toole MJ, Kolb JE, Lindblad WJ, Cohen IK, McKneally MF. Pneumothorax and wound dehiscence related to collagenase deregulation, treatment with diphenylhydantoin. Ann Thor Surg 1996 Jun, 61(6):1646-50.

- 9-. Shikata H, Utsumi N, Shimojima t, Oda Y, Okada Y. Increased expression of type VI collagen genes in drug induced gingival enlargement. FEBS Lett. 1993 Nov 8; 334(1): 65-8.
- 10-. Hou LT. Synthesis of collagen and fibronectin in fibroblasts derived from healthy and hyperplastic gingivae. J Formos Med assoc. 1993; 92(4):367-72.
- 11-. Mc Culloch CA, Knowles GC. Deficiencies in collagen phagocytosis by human fibroblasts in vitro: a mechanism for fibrosis?. J Cell Physiol. 1993 Jun; 155 (3):461-71.
- 12-. Modeeer T, Andersson G. Regulation of epidermal growth factor receptor metabolism in gingival fibroblasts by phenytoin in vitro. J Oral Phatol Med. 1990 apr; 19(4):188-91.
- 13-. Jhonson BD, Narayanan AS, Pieters HP, Pagr RC. Effect of cell donor age on the syntetic properties of fibroblasts obtained from phenytoin induced gingival hyperplasia. J Periodontal Res 1990 Mar; 25(2): 74-80.
- 14-. Muthukumarasamy MG, Sivakumar G, Manoharan G. Topical phenytoin in diabetic foot ulcers. Diabetes Care 1991 Oct, 14(10):909-11.
- 15-. Menezes j, Rajendran a, Jacob AJ, Vaz M. The use of topical phenytoin as an adjunct to immobilization in the treatment of trophic leprosy ulcers. Southeast asian J Trop Med Public Health. 1993 Jun 24(2):340-2.

- 16-. Bansal NK, Mukul AW. Comparison of topical phenytoin with normal saline in the treatment of chronic trophic ulcers in leprosy. *Int J Dermatol* 1993. Mar, 32(3):210-3.
- 17-. Pendse AK, Sharma A, Sodani A, Hada S. Topical phenytoin in wound healing. *Int J Dermatol* 1993 Mar ;32(3) :214-7.
- 18-. el Zayat SG. Preliminary experience with topical phenytoin in wound healing in a war zone. *Mil Med* 1989 Apr ; 154(4): 178-80.
- 19-. Modaghegh s, Salehian B, Tavassoli M, Djamshidi A, Rezai AS. Use of phenytoin in healing of war and non war wounds. A pilot study of 25 cases. *Int J Dermatol* 1989 Jun; 28(5): 347-50.
- 20-. Lodha SC, Lohiya ML, Vyas MC, Bhandari S, Goyal RR, Harsh MK. Role of phenytoin in healing of large abscess cavities. *Br J of Surg* 1991 Jan; 78(1): 105-8.
- 21-. Yen SL, Cheo LH, Ho MM, Hweng KC. Epidermolysis bullosa : report of one case. *Acta Paediatr Sin* 1990 Nov- Dec ; 31(6):383-7.
- 22-. Fine JD, Johnson L. Efficacy of systemic phenytoin in the treatment of junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1988 Sep; 124 (9): 1402-6.
- 23-. Yadav JK, Singhvi AM, Kumar N, Garg S. Topical phenytoin in the treatment of split thickness skin autograft donor sites: a comparative study with polyurethane membrane drape and conventional dressing. *Burns* 1993. Aug 19(4):306-10.

24-. Tarbox BB, Conroy BP, Malicky ES, et al. Benzalconium Chloride .A Potential Disinfecting Irrigation Solution for Orthopaedic Wounds. Clin Orthop and Related Res 1988 Jan; 346: 255-61.

25-. Da Costa ML, Regan MC, Al Sader M, et al. Diphenylhydantoin sodium promotes early and marked angiogenesis and results in increased collagen deposition and tensile strength in healing wounds. Surgery 1998 Mar; 123:287-93.

TESIS
FALLA DE ORIGEN