

**Difenil  
hidantoinato  
sódico parenteral  
su aplicación en  
neurocirugía \***

**Dr. J. IGNACIO OLIVE ±**

**D**ESDE LA introducción del difenil hidantoinato sódico por vía oral, efectuado por Merrit y Putnam en 1938, este medicamento ha sido uno de los más valiosos para el control de las crisis convulsivas. No se empleó inicialmente por vía venosa o muscular debido al pH francamente alcalino, usándose hasta la fecha casi siempre fenobarbital y otros barbitúricos cuando se requiere el uso parenteral. Por otra parte estos compuestos barbitúricos poseen acción hipnótica y efecto depresivo sobre la respiración, que constituyen serios inconvenientes para su empleo en muchos pacientes neuroquirúrgicos<sup>1, 2</sup>.

En 1949 el Servicio de Neurocirugía del Hospital General de Massachusetts sugirió la posibilidad de preparar difenilhidantoinato sódico para uso intramuscular o intravenoso, con el objeto de emplearse en el manejo de las convulsiones cuando el paciente se encontraba inconciente y el uso oral no era posible. Durante el año siguiente se empezó a usar dicha substancia en ese Hospital y en 1956 Murphy y Schwab efectuaron la publicación de los resultados obtenidos por ellos; afirman obtener un control inmediato en casi todas las variedades de crisis convulsivas, tanto en casos neuroquirúrgicos como neuromédicos, sin interferencia en el nivel de conciencia ni alteración respiratoria.<sup>7, 8</sup>

Además del empleo para controlar sintomáticamente las convulsiones, varios investigadores han señalado la acción que posee el difenil hidantoinato de alterar las propiedades del nervio periférico sujeto a la estimulación intensa. Recientemente Morrel y asociados estudiando el nervio periférico de mamíferos "in situ" han observado que el difenil hidantoinato sódico a dosis de 10 a 15 mgs. por kilo aumenta el umbral de la excitabilidad eléctrica, disminuye la amplitud de ondas de las fi-

\* Trabajo de ingreso a la Sociedad Mexicana de Neurología y Psiquiatría. Leído el 6 de Abril de 1959.

± Neurocirujano del Hospital Cruz Roja. México, D. F.

bras A, produce abolición de la repetición neuronal o rebote e invierte el aumento de excitabilidad del nervio producido por la aplicación de oxalato de sodio<sup>6</sup>. Basándose en estos resultados Iannone, Baker y Morrel han usado difenil hidantoinato sódico para el control de la neuralgia del trigémino, obteniendo resultados satisfactorios<sup>4</sup>. King lo ha usado por vía parenteral, asociándolo tanto al Tolserol como al Tolseram, habiendo dado este último medicamento mejor resultado.<sup>5</sup>

Durante el año de 1955 tuvimos la oportunidad de emplear en varias ocasiones el difenil hidantoinato sódico por vía parenteral en un centro neuroquirúrgico de los Estados Unidos y los resultados observados fueron tan alentadores que nos propusimos emplear este medicamento en México habiéndolo obtenido gracias a la casa Parke Davis & Co. de Detroit, quien lo fabrica actualmente.

#### MATERIAL Y MÉTODO

La presente comunicación preliminar comprende un grupo de 25 casos observados en la ciudad de México. 17 Pacientes fueron estudiados en el servicio de neurocirugía del Dr. Hernando Guzmán West en el Hospital de la Cruz Roja y los 8 restantes fueron pacientes neuroquirúrgicos de clientela privada. 16 pacientes fueron del sexo masculino y 9 del sexo femenino. El paciente más joven fué de 4 años y de 67 años el de más edad. La mayor parte estuvieron comprendidos en la tercera década (7 pacientes) y la cuarta década (6 pacientes).

Se usó una solución compuesta de 250 mgs. de polvo de difenil hidantoinato sódico (D. H. S.) en 5 c. c. de solvente, conteniendo 40% de Propilenglicol, 10% de etanol y agua. Esta solución requiere esperar entre 10 y 15 minutos de tiempo para poder usarse y tiene un pH de 12.

En 16 casos la finalidad de la aplicación consistió en el control de convulsiones que se presentaron inesperadamente en pacientes sometidos a una intervención neuroquirúrgica o que sufrieron un traumatismo craneoencefálico o cervical. En esos 16 pacientes se prefirió aplicar la primera o primeras dosis por vía endovenosa, para obtener una acción más rápida. La inyección se efectuó lentamente procurando no pasar de 1 c. c. de solución por minuto; las dosis subsecuentes se aplicaron por vía intramuscular para un efecto sostenido.

En 8 casos se empleó el D. H. S. por vía parenteral con el objeto de evitar la aparición de convulsiones en pacientes que estaban tomando medicación anticonvulsivante por vía oral y en quienes se efectuaron

procedimientos neuroquirúrgicos diagnósticos o terapéuticos. En estos 8 casos se efectuó la aplicación por vía intramuscular hasta que el paciente recuperó la conciencia y tomó alimento por la boca. A partir de este momento se reanudó la medicación anticonvulsivante por vía oral.

En 1 caso la finalidad consistió en el control de dolor paroxístico en la distribución de la 2ª y 3ª ramas del trigémino. El medicamento se aplicó por vías endovenosa e intramuscular.

En todos los casos se procuró no pasar de la dosis de 15 mg por kilo en 24 horas, con el objeto de evitar el efecto neurotóxico del medicamento.

### RESULTADOS

#### *a) Control de las convulsiones.*

En el primer grupo de pacientes en los cuales se empleó el D. H. S. parenteral para controlar las convulsiones los resultados fueron los siguientes:

1 Se obtuvo un control excelente, o sea del 75 al 100%, en 8 pacientes (50% de casos), en éstos, se usaron entre 3.3 y 5 mgs. por kilo.

2 Un control bueno, o sea del 50 al 75%, se obtuvo en 5 casos (31% de casos), habiéndose usado dosis entre 5.8 y 9 mgs. por kilo en 24 horas.

3 Se obtuvo un control regular de las convulsiones o sea del 25 al 50% en 2 casos (12.75%). Uno de ellos presentó convulsiones de tipo motor en el hemicuerpo izquierdo, habiéndose usado 11.7 mgs. por kilo de peso para obtenerse un 50% de mejoría, a este paciente se le había resecado un astroblastoma temporoparietal derecho. El otro paciente tuvo crisis psicomotoras secundarias a la evacuación de un hematoma intracerebral en el lóbulo temporal. En este caso se usaron 13 mgs. por kilo el primer día, 9 mgs. por kilo el segundo día y 6 mgs. por kilo el tercer día, administrándose a partir de entonces 100 mgs. de epamin y 125 mgs. de mysoline tres veces al día por vía oral.

4 En un paciente de este primer grupo a quien se le evacuaron hematomas extradural y subdural no se obtuvo control ostensible en tres días de aplicar 15.8, 12.5 y 10 mgs. por kilo de peso respectivamente. En la autopsia practicada a este sujeto se encontró una contusión cerebral extensa en el hemisferio correspondiente.

#### *b) Profilaxis de las convulsiones.*

En el segundo grupo, formado por 8 pacientes que estaban tomando

medicación anticonvulsivante por vía oral y en quienes se efectuaron procedimientos neuroquirúrgicos diagnósticos o terapéuticos los resultados fueron los siguientes.

1 En 5 de ellos (62.5% de los casos) no se presentaron convulsiones. Se usaron dosis entre 3 y 5 mgs. por kilo de peso en 24 horas durante 1 ó 2 días.

2 En 1 caso de este grupo (12.5% de los casos) se efectuó angiografía carotídea y resección de una tumoración recurrente situada en la región parasagital izquierda. A pesar de usarse una dosis de 5 mgs. de D. H. S. por kilo de peso en 24 horas se observaron movimientos clónicos aislados en la mano y antebrazo derechos.

3 En 2 casos del segundo grupo (25% de casos) se usó el D. H. S. parenteral al efectuarse angiografía cerebral y neumoencefalografía previa a hemisferectomía cerebral en el primer caso y lobectomía parcial temporal en el segundo. Es importante hacer notar que estos pacientes se intervinieron quirúrgicamente por no responder adecuadamente a la medicación anticonvulsivante oral. Se emplearon dosis de 10 a 12.5 mgs. por kilo en 24 hrs. en el primer caso y de 5.7 y 6.4 mgs. por kilo en 25 hrs. en el segundo. Se obtuvo un control de un 50% del proporcionado por la medicación anticonvulsivante oral.

### c) *Neuralgia del trigémino.*

El último caso corresponde a una paciente de 64 años que fué observada en el Hospital de la Cruz Roja. Presentaba dolor paroxístico en la distribución de la segunda y tercera ramas del trigémino que le impedía tomar alimentos y medicamentos por vía oral; presentando además intolerancia a los opiáceos. Se le inyectaron 250 mgs. de D. H. S. por vía endovenosa, controlándose el dolor 20 minutos después de la inyección. Después de una hora se repitió una dosis de 100 miligramos por vía endovenosa, por haber nuevo dolor, aunque menos intenso que anteriormente. No volvió a presentarse la neuralgia en el lapso de 4 horas, en que fué observada, por lo que se decidió inyectar una dosis profiláctica de 100 mgs. por vía intramuscular. Se emplearon un total de 7.5 mgs. por kilo. A continuación se prescribió por vía oral en dosis de 100 mgs. cuatro veces al día. No hemos sabido de la evolución posterior de esta enferma.

*Efectos colaterales.* En 6 casos se presentó dolor persistente en el sitio de la inyección con signos de inflamación; sin embargo no llegó a

presentarse necrosis de los tejidos ni flebitis. En ningún paciente se llegó a presentar depresión respiratoria.

En un paciente se presentó somnolencia pasajera, la cual duró menos de media hora.

7 pacientes experimentaron sensación de mareo después de la inyección.

En 4 pacientes que recibieron dosis de 7.5 a 13.7 mgs. por kilo en 24 horas, se presentó incoordinación transitoria, y en 3 pacientes a quienes se aplicó entre 10 y 15.8 mgs/kg en 24 horas, nistagmus pasajero.

#### COMENTARIOS.

El número de casos presentado en esta comunicación es demasiado reducido para obtenerse conclusiones definitivas; sin embargo creemos pertinente señalar algunos aspectos que nos parecen importantes.

El hecho de que el D.H.S. parenteral no disminuya apreciablemente el nivel de conciencia ni deprima la respiración, constituye una indicación importante para el uso de esta sustancia en el control de las convulsiones en neurocirugía, ya sea que las convulsiones ocurran inesperadamente o bien cuando el paciente se encuentra bajo la acción de medicación anticonvulsivante oral.

Es de interés práctico continuar la investigación del efecto del D.H.S. parenteral en los casos de neuralgia del trigémino, especialmente cuando el paciente no acepta tomar la medicación oral debido al dolor.

La acción neurotóxica que produce el D.H.S. parenteral cuando se emplea a dosis elevadas debe de tenerse en cuenta al usarse esta sustancia. Los efectos tóxicos han sido estudiados experimentalmente por Utterback y colaboradores quienes han encontrado que el empleo de dosis superiores a 15 ó 30 mgs. por kilo de peso llega a producir destrucción de las células de Purkinge, gliosis de la sustancia blanca cerebelosa y lesión de las células granulosas<sup>9</sup>. Hallazgos similares han sido encontrados en un paciente a quien se le aplicó D.H.S. por vía parenteral. Se trata de un caso publicado por Hofmann en el cual se aplicaron de 20 a 30 mgs. por kilo durante dos semanas, por presentarse crisis convulsivas incontrolables; el examen anatomopatológico demostró alteraciones en el cerebelo, consistentes en la destrucción de la mayor parte de las células de Purkinge; además se encontraron alteraciones neuronales tanto en el núcleo caudado como en el tálamo.<sup>3</sup>

## RESUMEN.

Veinticinco pacientes fueron tratados con difenil hidantoinato sódico parenteral en México, D. F.

En dieciséis casos la aplicación se hizo con el objeto de controlar las convulsiones que se presentaron inesperadamente en pacientes sometidos a una intervención neuroquirúrgica o que sufrieron un traumatismo craneoencefálico o cervical, en este grupo se obtuvo un control del 75 al 100% en ocho casos; un control del 50 al 75% en cinco casos y un control de menos de 25% sobre las convulsiones en un caso.

En ocho casos se empleó este medicamento con el objeto de evitar la aparición de convulsiones en pacientes que estaban tomando medicación anticonvulsivante por vía oral y en quienes se efectuaron procedimientos neuroquirúrgicos o terapéuticos. En éstos se aplicó el difenil hidantoinato sódico parenteral hasta que el paciente recuperó la conciencia y tomó alimento por la boca.

En el último caso de esta serie de veinticinco pacientes, la aplicación parenteral se efectuó con el objeto de controlar una crisis de neuralgia del trigémino con resultado excelente.

Como fenómenos colaterales se presentaron: dolor en el sitio de la inyección, mareo, incoordinación y nistagmus en un reducido número de pacientes, siendo fenómenos transitorios y que nunca llegaron a constituir una complicación seria.

Se menciona la acción neurotóxica de esta sustancia, debiéndose por lo tanto evitar el empleo de ella a dosis excesivas.

TABLA 1

RESULTADOS DE LA APLICACIÓN PARENTERAL DE D.H.S.

Indicación	No. Casos	100% Control	75% Control	50% Control	25% Control
Convulsiones	16	8	5	2	1
Profilaxis de las Convulsiones	8	5	1	2	
Neuralgia del Trigémino	1	1			

## REFERENCIAS

1. Forster, F. M.: *Treatment of Epilepsy*. In *Modern Therapy in Neurology*. Ed. F. M. Forster. The Mosby Co., St. Louis, 1957. 391-408.
2. Goodman, L. S. and Gilman, Alfred: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Mac Millan, New York, Ed 2. 1955. 181-188.
3. Hofmann, W. W.: *Cerebellar Lesions after parenteral Dilantin administration*. *Neurology* 8:210, 1958.
4. Iannone, Antony; Baker, A. B., y Morrel, Frank: *Dilantin in the Treatment of Trigeminal Neuralgia*. *Neurology* 8:126, 1958.
5. King, R. B.: *The medical control of tic doloureux. Preliminary report on the effect of Mephesisin on facial pain*. *J. of Neurosurg.* 15:290, 1958.
6. Morrell, Frank; Bradley, William y Ptashe, Mark. *Effect of Diphenyl hydantoin on peripheral nerve*. *Neurology*, 8: 140, 1958.
7. Murphy, J. T. y Schwab, R. S.: *Diphenyl Hydantoin sodium used parenterally in control of convulsions*. *J.A.M.A.* 160: 385, 1956.
8. Schwab, R. S.: *Problems in the treatment of epilepsy*. *Rhode Island M. J.*, 36:574, 1953.
9. Utterback, R. A., Ojeman, R. and Malek, J.: *Parenchymatous cerebellar degeneration with Dilantin intoxication*. *Tr. Am. A. Neuropath.* June, 1957. (Citado por Hofmann).