

# Utilidad de la hemodiálisis en intoxicación por anticonvulsivantes: reporte de dos casos.

Berrouet MC<sup>1</sup>, Zuluaga M<sup>2\*</sup>, Estrada AF<sup>3</sup>, Diaz J<sup>4</sup>, Gonzalez S<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Médica Especialista en Toxicología clínica Universidad de Antioquia, Toxicóloga Hospital General de Medellín - Clínica SOMA. Docente de farmacología y toxicología. Candidata a Maestría en Epidemiología. Línea de Investigación Medicina de Urgencias y Toxicología. Universidad CES, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médico Universidad Pontificia Bolivariana. Residente Medicina de Urgencias, Universidad CES. Línea de Investigación Medicina de Urgencias y Toxicología. Universidad CES, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Especialista en Medicina de Urgencias, Universidad CES, Medellín. Urgentólogo Hospital Pablo Tobón Uribe. Docente de cátedra Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana. Docente adscrito posgrados Universidad CES. Línea de Investigación Medicina de Urgencias y Toxicología Universidad CES, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Estudiante pregrado Facultad de Medicina, Línea de Investigación Medicina de Urgencias y Toxicología. Universidad CES, Medellín, Colombia.

**Resumen:** La intoxicación aguda por anticonvulsivantes suele ser una complicación frecuente en los servicios de urgencias, por lo cual el médico de atención primaria debe estar capacitado y atento al manejo específico de este tipo de intoxicaciones, logrando impactar positivamente en los desenlaces del paciente y evitando complicaciones o, incluso la muerte. En el presente trabajo se exponen 2 casos de pacientes atendidos en un servicio de urgencias de alta complejidad que presentaron signos de intoxicación aguda por ácido valproico y fenitoína, respectivamente. Se describen las recomendaciones más recientes de acuerdo a la literatura disponible acerca del manejo y el uso de hemodiálisis como medida terapéutica en este tipo de intoxicación.

**Palabras clave:** Toxicología, Anticonvulsivantes, Fenitoína, Ácido Valproico, Unidades de Hemodiálisis en el Hospital, EXTRIP.

**Abstract:** *Usefulness of hemodialysis in anticonvulsant intoxication: report of two cases.*

Acute poisoning by anticonvulsants is usually a frequent complication in emergency services, so the primary care physician must be trained and aware of the specific treatment of this type of poisoning, which has a positive impact on patient outcomes and avoid complications or complications. death. In the following article, 2 cases of patients attended in a high complexity emergency department who presented signs of acute intoxication with valproic acid and phenytoin, respectively, are presented. The most recent recommendations will be described according to the available literature on the management and use of hemodialysis as a therapeutic measure.

**Key words:** Toxicology, Anticonvulsants, Phenytoin, Valproic Acid, Hemodialysis Units in the Hospital, EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning).

## Introducción

Las sustancias tóxicas son aquellas que proceden de la naturaleza o derivados de productos químicos que pueden representar riesgo para la salud, de acuerdo al mecanismo de acción, dosis letal, vía administrada y metabolismo dentro del organismo humano, bien sea, en intoxicaciones accidentales o voluntarias (Wax, 2015).

En el año 2016 en Estados Unidos se registraron 63,488 casos de intoxicaciones por anticonvulsivantes, llegando a ser la séptima causa más frecuente de intoxicación por sustancias en personas mayores de 20 años, con el 1.88% del total de las muertes por intoxicaciones (Gummin, 2017). En el año 2017 de acuerdo a las últimas estadísticas publicadas por la AAPCC (American Association of Poison Control Centers, por sus siglas en inglés) se registraron 65,941 de intoxicación por anticonvulsivantes, reportando 7,923 casos por Ácido Valproico, con 81 casos con desenlaces mayores y 8 muertes registradas. Respecto a la Fenitoína en ese mismo año se reportaron 2,225 casos de intoxicación, con desenlaces mayores en 59 casos y 2 muertes (Gummin, 2017).

Respecto a datos nacionales de Colombia, en el año 2017, el Instituto Nacional de Salud de Colombia, reportó 39,709 casos totales de intoxicaciones, con una mortalidad del 14,93% y con una letalidad estimada de 56 casos por cada 10,000 habitantes (Diaz, 2018). En este estudio no se especifican los casos en relación con los medicamentos.

En 2018, Estrada et al. (2018) publicó una investigación sobre la epidemiología de las intoxicaciones en los servicios de urgencias en la ciudad de Medellín (Colombia) durante el periodo 2010 – 2013, describiendo 244 pacientes intoxicados en tres instituciones de alta complejidad con sustancias como: plaguicidas (24,2%), medicamentos analgésicos de uso común (19,3%), psicofármacos y anticonvulsivantes (14,3%), parafina (13%), alcohol tóxico (13%), entre otros. Así mismo, estos autores encontraron una proporción de letalidad del 3%, siendo más frecuentemente asociada a población rural (Estrada, 2018).

Los anticonvulsivantes son utilizados por el efecto en la supresión de la actividad epileptiforme a través de distintos mecanismos de acción. El Ácido Valproico es un ácido carboxílico con efecto asociado a cambios en concentraciones de niveles de Ácido Gamma-Aminobutírico (GABA) a nivel del sistema nervioso central. Por su parte, la Fenitoína interviene en canales de sodio en neuronas de la corteza motora (Arroyave 2008). Aunque en los últimos años han surgido nuevas moléculas anticonvulsivantes, es frecuente que se continúe utilizando prototipos de primera generación que presentan cinéticas complejas y en su toxicidad pueden generar neurotoxicidad y compromiso multisistémico. En la mayoría de los casos no se cuenta con un antídoto específico, por lo que prima el manejo de soporte de acuerdo al sistema del cuerpo comprometido (Arroyave et al., 2008; Peña et al., 2013).

Entre las opciones terapéuticas mencionadas en la literatura en casos de intoxicación por anticonvulsivantes se describe las técnicas de reemplazo renal para la eliminación de dichas sustancias. Dicho término de terapia de reemplazo renal (TRR) hace referencia a la purificación de la sangre por métodos extracorpóreos; sustituyendo la función del riñón de forma transitoria o definitiva con el fin de eliminar metabolitos tóxicos. Existen distintas modalidades de aplicación de la TRR pudiendo ser continua o intermitente, de acuerdo al estado hemodinámico del paciente y a la intención terapéutica. En el ámbito de la toxicología, se utilizan principalmente métodos de aplicación continua como: hemodiálisis, hemodiafiltración y hemoperfusión (Sosa, 2018). La hemodiálisis venosa utiliza la difusión como mecanismo para mejorar el fluido que se está filtrando, pasando moléculas de pequeño peso molecular (< 500 Da) sin requerir líquido de reinyección. Por lo general se aceptan para moléculas de poca unión a proteínas (<50%) y con un volumen de distribución < 1 Litro/kg. La hemoperfusión es un proceso en el cual la sangre se pone en estrecho contacto a través de una columna de carbón activado que logre absorber gran parte de la sustancia tóxica, principalmente moléculas con un peso < a 1000 Da, liposolubles, que pueden o no estar unidas a proteínas. La hemodiafiltración venosa continua trabaja con la hemodiálisis y la hemofiltración, es decir a través de la convección y la difusión; logrando eliminar moléculas con peso molecular >1000 Da. Este método requiere de reinyección de fluido para lograr un equilibrio. La más utilizada en la mayoría de las

\*e-mail: mateozg92@hotmail.com.

intoxicaciones es la hemodiálisis, permitiendo generar excreción de las sustancias tóxicas y mejorar el estado hemodinámico del paciente en condiciones de estados de sobrecarga, compromiso ácido base por acidosis metabólica o para manejo refractario de alteraciones hidroelectrolíticas severas, entre otras condiciones (Goodman, 2006. Patel, 2015. Martin, 2015).

Como se ha mencionado anteriormente, para que una sustancia pueda ser dializada debe tener las siguientes características: un bajo peso molecular (< 500 Da), baja unión a proteínas (o no unión, preferiblemente que sea < 50%) y un volumen de distribución menor a 1 Litro/kg (Meylers 2016), características que cumplen estos dos anticonvulsivantes.

El objetivo de este artículo es describir la toxicidad en pacientes por dos de los anticonvulsivantes más utilizados a nivel mundial, donde fue necesario la realización de terapia de reemplazo renal para manejo definitivo del efecto sistémico de estos pacientes.

Para ello, se presentan dos casos clínicos.

## Material y métodos

### Caso clínico 1

Paciente femenina de 29 años de edad, con antecedentes de esquizofrenia y epilepsia. Fue llevada a un servicio de urgencias de alta complejidad al encontrarla inconsciente con unos blíster vacíos de Ácido Valproico al su alrededor en el domicilio. Ingresó con una escala de coma de Glasgow 7/15 y los siguientes signos vitales: Presión arterial 90/55mmHg, Frecuencia cardíaca 120 latidos por minuto, Frecuencia Respiratoria 22 por minuto, Saturación de Oxígeno 97% sin oxígeno suplementario y con alteración en el patrón respiratorio, por lo que deciden asegurar la vía aérea con intubación orotraqueal. Entre las primeras ayudas diagnósticas solicitadas toman un electrocardiograma que evidenciaba taquicardia sinusal y prolongación del QTc de 461 mseg por lo que administran 1 ampolla de Sulfato de Magnesio en dosis única. Al ingreso además con glucometría en 141 mg/dL.

El resto de las ayudas diagnósticas solicitadas fueron: tomografía de cráneo simple que no encontró sangrado ni ninguna otra alteración, gases arteriales: pH: 6.88, pCO<sub>2</sub>: 130mmHg, HCO<sub>3</sub>: 0 mmol/L, pO<sub>2</sub>: 286mmHg, Lactato: 1.38, Sodio: 136 meq/L, Potasio de 4.5 mEq/L, Mg: 2.42mEq/L, Hematocrito: 49%, [Valproemia 583.3 µg/mL](#), Bilirrubina total: 0.3mg/dL, Alanino aminotransferasa: 24 UI/L, Aspartato Aminotransferasa: 32 UI/L, Creatinina 0.95mg/dL y BUN: 12 mmol/L.

### Caso clínico 2

Paciente femenina de 59 años con antecedentes de déficit neurocognitivo congénito y epilepsia focal estructural post trauma craneoencefálico hacía varias años, manejada de forma crónica con Fenitoína a dosis de 100 mg cada 8 horas. La paciente consulta por temblor en las extremidades, inestabilidad para la marcha, náuseas y vomito de varios días de evolución.

Al ingreso a un servicio de urgencias de alta complejidad, ingresa con una escala coma de Glasgow 15/15 y con los siguientes signos vitales: Presión arterial: 142/97 mmHg, Frecuencia cardíaca 142 latidos por minuto, Frecuencia respiratoria 15 por minuto, Saturación de Oxígeno: 92% sin Oxígeno suplementario. Su estado neurológico estaba alerta, pero desorientada en persona y tiempo, con disartria marcada, con nistagmus horizontal, sin alteraciones de los otros pares craneales, se evidenciaba temblor fino distal, dismetría marcada bilateral, ataxia troncular incapacitante, sin otras alteraciones al examen físico. Debido a la presencia de síntomas vestibulares se sospecha intoxicación por Fenitoína, la cual se confirma con unos valores séricos de [58.4 microgramos/mL](#) (niveles terapéuticos menores de 20 microgramos/mL para el laboratorio de la institución).

A su ingreso a urgencias se solicitaron las siguientes ayudas

diagnósticas: Electrocardiograma: ritmo sinusal, QRS 120 mseg, QTc 466 mseg, PR no evaluable, Hemoglobina: 13.8 gramos/dL, Hematocrito: 41.3%, leucocitos: 5300/microlitro, Sodio 138 mEq/litro, Cloro: 100 mEq/litro, Potasio: 4.2 mEq/litro, INR: 1.07, Tiempo parcial de tromboplastina: 32.3 segundos.

## Resultados y discusión

Por las manifestaciones neurológicas se considera que el caso clínico 1 está cursando con una encefalopatía tóxica secundaria a intoxicación por Ácido Valproico. Por el estado acidótico severo se inicia manejo con Bicarbonato intravenoso a dosis de bolos. Teniendo en cuenta el alto valor de Valproemia descrito y el marcado deterioro neurológico se interconsulta a nefrología y se inicia Hemodiálisis intermitente continua. Después de 5 horas y presentando mejoría en el estado ácido base se suspende el tratamiento de hemodiálisis, se logra extubar adecuadamente por mejoría del estado de alerta y es dada de alta a los 5 días sin complicaciones ni secuelas neurológicas.

El Ácido Valproico (Ácido N-dipropilacético) es un ácido carboxílico de cadena corta ramificado, que actúa bloqueando canales de sodio, aumentando de forma indirecta las concentraciones de GABA al estimular la enzima descarboxilasa del ácido glutámico, e inhibiendo las enzimas que degradan el GABA como la transaminasa de GABA y deshidrogenasa succinica de semialdehído (Arroyave 2008). En condiciones usuales, la dosis terapéutica del Ácido Valproico varía desde 15mg/kg hasta un máximo de 60mg/kg y con concentraciones terapéutica entre 50 a 150µg/mL. Su unión a proteínas oscila entre el 80 al 90%, pero ésta disminuye en caso de sobredosis (<50%). El metabolismo es hepático: 50% por glucoronidación, 40% por B - Oxidación mitocondrial y el 10% restante por Omega oxidación citosólica (Fundamentos de Medicina, 2013. Goodman, 2012).

Cuando se alcanzan concentraciones plasmáticas (Valproemia) mayores a 150µg/mL se saturan las proteínas transportadoras y aumenta la fracción libre de éste, aumentando el riesgo de toxicidad. Cuando la valproemia se encuentra alrededor de 200µg/mL aumenta el riesgo de toxicidad y compromiso neurológico, hepático y metabólico y multiorgánico (Goodman, 2012).

Los efectos adversos más frecuentes consisten en síntomas gastrointestinales transitorios, como anorexia, náuseas y vómito, los cuales pueden presentarse hasta en el 16% de los pacientes. Otras manifestaciones clínicas son trombocitopenia, sedación, hiperamonemia, alteraciones hepáticas y pancreáticas. Así mismo la depresión del sistema nervioso central (SNC) es la manifestación más común, produciendo alteración en el estado de alerta (desde somnolencia hasta estado comatoso) y ataxia con dosis que oscila los 200mg/kg. Con dosis de 400mg/kg se puede producir estado comatoso, depresión respiratoria, inestabilidad hemodinámica, edema cerebral e incluso la muerte (Kostrouchová, 2007. Meylers, 2016).

Pese a que hay muy pocos ensayos clínicos aleatorizados que confirmen el beneficio de la hemodiálisis en intoxicaciones por Ácido Valproico, hay varios reportes de caso donde los pacientes presentan beneficio con la TRR. Factores como el relativo bajo peso molecular (144 Daltons) y el bajo volumen de distribución del Ácido Valproico confirman el efecto benéfico para la eliminación de altas concentraciones séricas y mejorar el estado neurológico y hemodinámico.

El grupo EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) recomienda el uso de terapia de reemplazo renal en las siguientes condiciones en caso de intoxicación por Ácido Valproico (Anseeuw 2016, Ghannoum, 2015):

- Se recomienda en manifestaciones severas de intoxicación por Ácido Valproico (1D) como: valproemia mayor a 9000 µmol/L ó 1300mg/L (1D), edema cerebral, choque circulatorio.
- Se sugiere que podría ser efectiva también en los siguientes escenarios: pacientes con concentraciones de Ácido Valproico > 6250 µmol/L ó >900mg/L (2D), en estado de coma o depresión

respiratoria que requiera asistencia con ventilación mecánica (2D), pH < 7.10 (2D) ó encefalopatía hiperamonémica (2D).

En cuanto a la modalidad recomendada de TRR se prefiere la hemodiálisis intermitente debido a las características de la molécula, pero si no está disponible se puede considerar la hemoperfusión o terapia de reemplazo renal de forma crónica. Dichas medidas deben continuarse hasta que el paciente alcance concentraciones séricas de Ácido Valproico entre 350 a 700  $\mu\text{mol/L}$ , idealmente llevarlo a un rango terapéutico (50 a 100  $\mu\text{mol/L}$ ) (Ghannoum, 2015).

Todas estas recomendaciones fueron utilizadas en el paciente del caso mencionado, presentando un desenlace hemodinámico y neurológico exitoso, sin otras complicaciones ni secuelas.

Respecto al caso clínico 2, ante el compromiso neurológico secundario a la intoxicación se solicita valoración por nefrología para soporte con terapia de reemplazo renal. Se inicia hemodiálisis intermitente por un periodo de 5 horas, los niveles de Fenitoína de seguimiento fueron disminuyendo progresivamente inicialmente 33.36 microramos/mL y luego 25 microgramos/mL, con mejoría de los síntomas neurológicos de la paciente, con mejoría de la marcha, sin náuseas o vómito, desaparición del nistagmus y del temblor distal, por lo que fue dada de alta a la semana sin otras secuelas neurológicas con ajuste de dosis de anticonvulsivante.

La Fenitoína es uno de los medicamentos más usados a nivel mundial para el manejo de las convulsiones parciales y tónico-clónicas por sus altas tasas de éxito terapéutico. El mecanismo farmacológico por el que produce una acción anticonvulsivante se encuentra asociado a la limitación repetitiva de los potenciales de acción que son producidos por una despolarización sostenida, gracias al bloqueo de canales de sodio activados por voltaje. En concentraciones de sobredosis o toxicidad, se presenta una reducción de la actividad espontánea y un aumento de la sensibilidad a los efectos del GABA (Fundamentos de Medicina, 2013. Goodman 2012. Richens, 1979).

Una de las propiedades más importantes de la Fenitoína es su alta unión a proteínas (puede ser hasta del 90%), por lo que sólo el fármaco que se encuentre libre en plasma va a tener acción terapéutica y por lo tanto cualquier variación en las concentraciones séricas o en la cantidad de proteínas plasmáticas va a aumentar el riesgo de toxicidad (Goodman, 2012).

Otra de las propiedades farmacocinéticas importantes de este fármaco es su excreción, ya que presenta una cinética de *Michaelis Menten*, es decir, la velocidad de eliminación no es lineal (Goodman, 2012. Richens, 1979), la vida media se alarga hasta 98 horas en casos de ingesta de dosis tóxica (Rubinger, 1979).

Con respecto a la toxicidad por Fenitoína los riesgos fundamentales son por toxicidad cardiovascular y neurológica; encontrando como principales manifestaciones: hipotensión, alteraciones del estado de alerta, convulsiones y síntomas cerebelosos. Hay reportes de caso de personas con deterioro funcional cognitivo que persiste hasta después de un año de presentación de la intoxicación (Rubinger, 1979. Larsen 1989. Villa 1994).

En cuanto al manejo de la toxicidad (como se planteó en el caso del Ácido Valproico) al no disponer de antídoto definitivo lo fundamental es un manejo de soporte enfocado a disminuir riesgos cardiovasculares y neurológicos cuando hay compromiso del estado de alerta o ataxia incapacitante; en estos casos se sugiere el inicio temprano de algunas de las modalidades de la terapia de reemplazo renal.

En el reporte de caso de intoxicación por Fenitoína que se presentó, se siguieron las recomendaciones expuestas por el grupo EXTRIP para el manejo de toxicidad por este tipo de medicamentos (Martin, 2015, Anseeuw 2015), en las cuales se mencionan:

- Puede ser razonable el uso de terapia de reemplazo renal en casos selectos de intoxicación severa por Fenitoína.

- Se sugiere en caso de estado de coma presente o que se espere en las próximas horas.
- Es razonable en pacientes con ataxia incapacitante presente o esperada en las próximas horas.
- En cuanto a la modalidad de TRR, el grupo EXTRIP propone que es preferible por el tipo de molécula el uso de hemodiálisis intermitente en caso de intoxicación por Fenitoína, mientras que la hemoperfusión intermitente es una alternativa aceptable cuando la hemodiálisis intermitente no está disponible.

A través de este artículo se resalta la importancia de tener en consideración la terapia de reemplazo renal en el manejo de la toxicidad por anticonvulsivantes, con buenos desenlaces clínicos para el manejo de la intoxicación o sobredosis por Ácido Valproico y Fenitoína (Johnson, 1999. Al Aly, 2005. Holubek, 2008. Cormier, 2017. Martin, 2015).

## Conclusión

El uso de la terapia de reemplazo renal ayuda a una recuperación y eliminación más rápida en caso de intoxicación o sobredosis por anticonvulsivantes, con mejores desenlaces a corto y largo plazo.

## Declaración de conflicto de interés

Los autores declaramos no tener ningún tipo de conflicto de interés. El estudio fue patrocinado con recursos propios de los autores.

## Bibliografía

1. Al Aly Z, Yalamanchili P, Gonzalez E. Extracorporeal management of valproic acid toxicity: a case report and review of the literature. *Semin Dial* 2005; 18:62–66.
2. Anseeuw K, Mowry JB, Burdman EA, Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, Lavergne V, Nolin TD; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal Treatment in Phenytoin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) Workgroup. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(2):187-97. doi:10.1053/j.ajkd.2015.08.031.
3. Aronson JK. Meyler's side effects of drugs: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interaction. Elsevier Science pp: 7674 eBook ISBN: 9780444537164. Print Book ISBN: 9780444537171.
4. Cormier MJ, Desmeules S, St-Onge M, Ghannoum M. Phenytoin overdose treated with hemodialysis using a high cut-off dialyzer. *Hemodial Int*. 2017;21(1):E13-E17.
5. Díaz, A. Informe de evento Intoxicaciones por sustancias químicas, Colombia 2017. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia. Informe del evento FOR-R02.4000-001, 20 de Abril de 2018. [Consultado el 20 de Marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscar-eventos/Informesdeevento/INTOXICACIONES%202017.pdf>
6. Estrada AF, Berrouet MC, Zuluaga M, Ortiz A. Epidemiología de las intoxicaciones agudas en los servicios de urgencias hospitalarias. Medellín, Colombia. *Rev. Toxicol* 2018; 35: 119 – 123.
7. Peña L, Arroyave C, Aristizabal J, Gómez U. Fundamentos de medicina. Toxicología Clínica. Capítulo 29: intoxicación por anticonvulsivantes: carbamezepina, Fenitoína, ácido valproico. 1ª edición, Fondo editorial CIB, 2013.
8. Ghannoum M, Laliberté M, Nolin TD, MacTier R, Lavergne V, Hoffman RS, Gosselin S; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol* 2015;53(5):454-65.

9. Goodman L, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. McGraw Hill Publishing Co. Inc. New York, 2012, 12th edition, 591-593
10. Gummin D, Mowry J, Spyker D, Brooks D, Fraser M, et al (2017): 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report, Clinical Toxicology
11. Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney International* 2008; 74: 1327-1334.
12. Johnson LZ, Martinez I, Fernandez MC, Davis CP, Kasinath BS. Successful treatment of valproic acid overdose with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:786-789
13. Kostrouchová M, Kostrouch Z, Kostrouchová M. Valproic acid, a molecular lead to multiple regulatory pathways. *Folia Biol (Praha)*. 2007;53(2):37-49.
14. Larsen J. Clinical features and management of poisoning due to Phenytoin. *Med. Toxicol Adverse Drug Exp.* 1989; 4(4): 229-245.
15. Martin ML, Thomas DN, Robert M, Valery L, et al. Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: Systematic Review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clinical Toxicology*. 2015; 53(5).
16. Patel N, Bayliss GP. Developments in extracorporeal therapy for the poisoned patient. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; 90:3-11.
17. Richens A. Clinical pharmacokinetics of phenytoin. *Clin Pharmacokinet.* 1979; 4(3): 153-169.
18. Rubinger D, Levy Micha, Roll D, Czaczkes JW. Inefficiency of Haemodialysis in acute phenytoin intoxication. *Br J Clin Pharmacol.* 1979; 7(4): 405-7.
19. Sosa MA, Luviano JA. Terapia de reemplazo renal continua. Conceptos, indicaciones y aspectos básicos de su programación. *Med Int Méx.* 2018;34(2):288-298
20. Villa AM, Sica RE. Persistent cerebellar ataxia after toxic administration of diphenylhydantoin. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52(4):572-574.
21. Wax, P. Historical principles and perspectives. En: Goldfrank, L. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Edición 10. New York. Mc Graw Hill. 2015. p 55 – 81