



**UNIVERSIDAD DE CUENCA**  
**Facultad de Ciencias Médicas**  
**Escuela de Tecnología Médica**  
**Carrera de Nutrición y Dietética**

Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia: revisión sistemática

Proyecto de investigación previa a la obtención  
del título de Licenciado en Nutrición y Dietética

**Autores:**

Erick Thomás Mosquera López CI: 0105119671

Nancy Michelle Bustamante Alvarez CI: 0103981395

**Directora:**

Bqf. Adriana Monserath Orellana Paucar Phd CI: 0103903142

Cuenca – Ecuador

Marzo 2019



## RESUMEN

**Antecedentes.** La combinación inadecuada de medicamentos con nutrientes o plantas puede generar efectos adversos o resultados terapéuticos inesperados. La revisión sistemática sobre este tema favorecerá el acceso a información compilada, de carácter científico, sobre las potenciales interacciones derivadas de la administración conjunta de medicamentos con nutrientes o plantas.

**Objetivo.** Sintetizar la evidencia científica sobre los aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento–nutriente y medicamento–planta en el tratamiento farmacológico de la epilepsia.

**Metodología.** Revisión sistemática cualitativa de artículos científicos de origen primario sobre la interacción entre fenitoína y nutrientes o plantas.

**Resultados.** Se obtuvieron 816 artículos mediante la aplicación de ecuaciones de búsqueda diseñadas para este estudio y se seleccionaron 14 según los criterios establecidos. En cinco de ellos se reportó ausencia de interacciones; en tres, la mejora en la absorción del medicamento; en uno, toxicidad incrementada; en tres, se identificaron interacciones de sinergismo y en dos, la inhibición del efecto anticonvulsivo.

**Conclusiones.** La administración conjunta de macronutrientes con fenitoína no genera interacciones farmacológicas en algunos casos, aunque existen excepciones en las que se produce sinergismo, inhibición del efecto farmacológico o absorción mejorada. En referencia a los micronutrientes, la piridoxina y el ácido fólico producen sinergismo. Además el ácido fólico suplementado y la piperina, un constituyente de la pimienta negra, mejoran la absorción del anticonvulsivo mientras que la administración conjunta de fenitoína con el producto comercial “*Noni Juice*” (*Morinda citrifolia* L.) genera inhibición del efecto anticonvulsivo. Por otra parte, *Rhodiola rosea* produce toxicidad incrementada de la fenitoína.

**Palabras clave:** Interacción medicamento-nutriente. Interacción medicamento-planta medicinal. Interacción farmacológica. Epilepsia. Fenitoína.



## ABSTRACT

**Background.** Inadequate combination of prescription drugs with nutrients or plants can generate adverse effects or unexpected therapeutic results. The systematic review on this subject will favor the access to compiled information, of a scientific nature, on the possible interactions derived from the joint administration of drugs with nutrients or plants.

**Aim.** Synthesize the scientific evidence on the clinically relevant aspects of drug-nutrient and drug-plant interactions in the pharmacological treatment of epilepsy.

**Methodology.** A qualitative systematic review of articles of primary origin on the interaction between phenytoin and nutrients or plants.

**Results.** 816 articles were obtained by applying search equations for this study and 14 of them were selected according to the established criteria. In five of them, the absence of interactions were reported; in three, improvement in drug absorption; in one, increased toxicity; in three, synergism interactions were identified and, in two, inhibition of the anticonvulsant effect.

**Conclusions.** The joint administration of macronutrients with phenytoin does not generate pharmacological interactions in some cases, although there are exceptions in which synergism, inhibition of pharmacological effect or improved absorption occurs. With reference to micronutrients, pyridoxine and folic acid produce synergism. In addition, supplemented folic acid and piperine, a constituent of black pepper, improve the anticonvulsant absorption while the joint administration of phenytoin with the commercial product "Noni Juice" (*Morinda citrifolia* L.), generates inhibition of the anticonvulsant effect. On the other hand, *Rhodiola rosea* produces increased toxicity of phenytoin.

**Key words:** Drug-nutrient interaction. Drug-herb interaction. Pharmacological interaction. Epilepsy. Phenytoin.



## ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT .....	3
CAPÍTULO I.....	13
1. INTRODUCCIÓN .....	13
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
1.2. JUSTIFICACIÓN.....	14
CAPÍTULO II.....	15
2. FUNDAMENTO TEÓRICO .....	15
CAPÍTULO III.....	24
3. OBJETIVOS.....	24
CAPÍTULO IV .....	25
4. DISEÑO METODOLÓGICO.....	25
CAPÍTULO V .....	32
5. RESULTADOS.....	32
5.1. RESULTADOS DE BÚSQUEDA .....	32
5.2. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR TIPO DE ESTUDIO .....	32
5.3. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR PAÍSES .....	32
5.4. INTERACCIONES IDENTIFICADAS .....	33
5.5. CALIDAD METODOLÓGICA DE LA EVIDENCIA OBTENIDA .....	33
CAPÍTULO VI .....	61
6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	61
6.1. INTERACCIÓN FENITOÍNA - PLANTA MEDICINAL .....	61
6.2. INTERACCIÓN FENITOÍNA - NUTRIENTE .....	62
7. CONCLUSIONES .....	68
7.1. INTERACCIÓN FENITOÍNA - PLANTA MEDICINAL .....	68
7.2. INTERACCIÓN FENITOÍNA - NUTRIENTE .....	68



8. RECOMENDACIONES .....	70
9. LIMITACIONES.....	73
10. BIBLIOGRAFÍA.....	74
ANEXOS.....	84



**Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio**

**Institucional**

Nancy Michelle Bustamante Alvarez en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación, **Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia: revisión sistemática**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca 12, de marzo del 2019.

Nancy Michelle Bustamante Alvarez

C.I: 0103981395



### Cláusula de propiedad intelectual

Nancy Michelle Bustamante Alvarez, autora del proyecto de investigación, **Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia: revisión sistemática**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca 12, de marzo del 2019.

Nancy Michelle Bustamante Alvarez

C.I: 0103981395



**Cláusula de licencia y autorización para Publicación en el Repositorio  
Institucional**

Erick Thomás Mosquera López en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación, **Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia: revisión sistemática**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este proyecto de investigación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 12 de marzo del 2019.

*Erick Mosquera*

---

Erick Thomás Mosquera López

C.I: 0105119671



### Cláusula de propiedad intelectual

Erick Thomás Mosquera López, autor del proyecto de investigación, **Interacciones medicamento – nutriente y medicamento – planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia: revisión sistemática**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 12 de marzo del 2019.

Erick Mosquera

Erick Thomás Mosquera López

C.I: 0105119671



## **AGRADECIMIENTO**

Agradecemos infinitamente a la Doctora Adriana Orellana por ser una docente y una persona íntegra, llena de valores y de virtudes que fomenta el crecimiento académico y personal de todos sus estudiantes. Le deseamos un presente lleno de alegrías, y una vida de paz. Agradecemos a toda la planta docente de la carrera de Nutrición y Dietética por entregarnos su valioso tiempo y sus conocimientos. Además, agradecemos a nuestros amigos de la carrera por los momentos llenos de camaradería, respeto, complicidad y sonrisas.



## DEDICATORIA

A mis amados Damián y Katherine por brindarme la vida, y enseñarme desde lo más profundo de su corazón.

A mis hermanos Pedro y Anabel por darme una inmensa felicidad a través de sus conquistas personales.

A mi mejor amigo Carlos por nunca rendirse.  
A mis abuelos, tías y tíos por ayudarme en momentos cruciales en los cuales necesitaba su ayuda.

A mí mismo por tener el valor de observar en los lugares más profundos de mí ser.

Por último, al destino por brindarme el amor puro en un abrazo.

**Erick Thomas Mosquera López.**



## DEDICATORIA

Quiero dedicar este proyecto de investigación que es el resultado del esfuerzo realizado a lo largo de la carrera, a todas las personas que me apoyaron en el camino de este sueño que está por cumplirse.

Se lo dedico a toda mi familia, especialmente a mis padres Carlos y Janeth, a mis hermanos Arturo y Kelly, quienes han sido mi soporte a lo largo de toda mi vida académica.

A mis compañeros de carrera, especialmente a Erick, Paula y Diana, quienes se convirtieron en grandes amigos, y saben todo el esfuerzo y trabajo que toma llegar aquí.

Finalmente, a mi compañero de vida, Estebi, quien ha sido una inspiración, motivación y un apoyo incondicional siempre.

Estoy eternamente agradecida con todos y espero poder compensarles todo su apoyo.

**Nancy Michelle Bustamante Alvarez.**



## **CAPÍTULO I**

### **1. INTRODUCCIÓN**

Una interacción farmacológica se produce cuando la actividad o el efecto de un medicamento se altera debido a la administración conjunta de otros fármacos (medicamentos, nutrientes o principios activos de plantas medicinales) (1). Las interacciones farmacocinéticas se relacionan con la alteración de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos mientras que las interacciones farmacodinámicas corresponden al aumento o disminución del efecto farmacológico del medicamento (1–3). Debido a que existen diversos nutrientes en los alimentos y productos activos en plantas medicinales, existe la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas por su administración conjunta con medicamentos.

#### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En Ecuador, la administración conjunta de medicamentos con plantas medicinales es común debido a la fuerte influencia de la medicina ancestral en el país. Esta práctica se realiza generalmente con la finalidad de potenciar el efecto farmacológico del medicamento (4). Así mismo, la administración de medicamentos con bebidas y alimentos también es frecuente por la ventaja de considerar los tiempos de cada comida como recordatorio. Por otra parte, el médico, en el momento de atención al paciente, se ve expuesto a serias limitaciones de tiempo por lo que podrían generarse errores de negligencia a la hora de orientar al paciente sobre la combinación de medicamentos con plantas medicinales o alimentos. La falta de conocimiento sobre



este tipo de reacciones farmacológicas entre los miembros del equipo multidisciplinario de salud (nutricionista, farmacéutico y médico) así como la falta de accesibilidad a información confiable por parte de la población, aumentan considerablemente las probabilidades de ocurrencia de interacción entre medicamentos prescritos y alimentos o plantas medicinales administrados concomitantemente.

## 1.2. JUSTIFICACIÓN

La combinación inadecuada de medicamentos con alimentos o plantas medicinales aumenta la probabilidad de presentar efectos adversos o de que el efecto farmacológico de los medicamentos se inhiba o potencie (1,5). En nuestro país, la ingesta de infusiones de plantas medicinales, medicamentos herbales y alimentos conjuntamente con los medicamentos prescritos es una práctica común debido a la limitada disponibilidad de información confiable y orientativa para una correcta administración. Aunque se han reportado interacciones farmacológicas con efecto positivo (p.ej. sulfato ferroso se absorbe mejor con la ingesta de alimentos con alto contenido de vitamina C), existen también otros casos en los que su acción terapéutica se ve afectada (p.ej, el efecto farmacológico de los medicamentos anticoagulantes disminuye por la ingesta de alimentos como la espinaca, brócoli o col, los cuales presentan un alto contenido de vitamina K) (6). Por lo tanto es indispensable generar fuentes confiables de información que orienten al paciente y a los miembros del equipo de salud sobre las combinaciones adecuadas de medicamentos con alimentos o plantas medicinales favoreciendo a la vez, el desarrollo de un tratamiento terapéutico integral satisfactorio.



## **CAPÍTULO II**

### **2. FUNDAMENTO TEÓRICO**

#### **2.1. INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO – PLANTA MEDICINAL**

El fármaco o principio activo es toda sustancia química o biológica, de origen natural, sintético o biotecnológico, capaz de generar una respuesta biológica con capacidad de ser medida al interactuar con un organismo vivo. Se emplea en el tratamiento, prevención o para el diagnóstico de enfermedades (7).

Desde el punto de vista farmacológico, el medicamento resulta de la asociación de un fármaco con uno o más excipientes (7). Los excipientes son sustancias inertes que facilitan la administración del medicamento, ya que adaptan su presentación, forma y características organolépticas conforme a la vía de administración del medicamento (8).

Una interacción farmacológica se produce cuando el efecto de un medicamento se modifica como consecuencia de la administración conjunta de dos o más medicamentos o de medicamentos con alimentos, plantas medicinales o sustancias tóxicas. En toda interacción hay un fármaco cuya acción es modificada y otro que actúa como precipitante o desencadenante de la interacción. Inclusive, en algunos casos, la interacción puede ser bidireccional (1).

Las interacciones entre medicamentos con nutrientes o con plantas medicinales no son fácilmente identificables como las interacciones entre medicamentos. Sin embargo, su frecuencia potencial es mayor, ya que los alimentos y plantas



medicinales son frecuentemente asociadas al proceso de administración de los medicamentos (9).

## **2.2. INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS**

### **2.2.1. Interacciones farmacocinéticas**

Durante el proceso farmacocinético de absorción, las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal pueden producir retraso, reducción, aumento o aceleración de la absorción. El retraso en la absorción se debe principalmente a la presencia de alimentos en el estómago que retardan el vaciamiento gástrico (1). Otro factor importante en la reducción de la absorción de los fármacos se debe primordialmente a la quelación de los medicamentos con micronutrientes divalentes como el calcio, hierro y magnesio (10,11). Así mismo, el pH del estómago también puede reducir la absorción de fármacos. La presencia de alimentos en el estómago altera el pH del jugo gástrico haciéndolo menos ácido. Por lo tanto, aumenta la ionización de fármacos ácidos débiles y se reduce la difusión pasiva de estos fármacos a través de la mucosa gastrointestinal (1).

En lo referente al metabolismo, las enzimas que metabolizan los fármacos pueden experimentar inducción o inhibición mediada por los compuestos presentes en los alimentos o en las plantas medicinales (5). La inducción enzimática incrementa el metabolismo de los medicamentos y por lo tanto, reduce la vida media de los mismos lo que se traduce en un menor efecto farmacológico. Por otra parte, la inhibición enzimática prolonga la vida media de los medicamentos, con el consecuente riesgo de intoxicación. Así por ejemplo, alimentos como la col, la coliflor y el brócoli contienen indoles. Los indoles inducen la síntesis de enzimas involucradas en el metabolismo de los medicamentos con función anticoagulante, reduciendo este efecto



farmacológico (12). Por su parte, la toronja contiene furanocumarinas y flavonoides que inhiben la expresión del complejo enzimático citocromo P450, lo que podría producir un incremento de la vida media de los medicamentos administrados en el mismo tiempo de comida (1).

La excreción de medicamentos a través de los riñones también es relevante en este tipo de interacciones puesto que el pH de la orina puede alterarse por el consumo de alimentos o plantas medicinales. Si la orina presenta un pH ácido, se incrementará la eliminación de medicamentos tipo bases débiles mientras que la eliminación de medicamentos ácidos disminuirá. Por otro lado, cuando la orina presenta un pH básico, los fármacos ácidos se eliminarán con mayor facilidad que los fármacos básicos debido a la formación de iones, más hidrosolubles (2,5,6). Los alimentos que acidifican la orina son los que presentan cierta cantidad de proteínas en su composición como la carne de res, cerdo, pollo, arroz, maíz, soya y lentejas. Contrariamente, los alimentos capaces de alcalinizar la orina, por lo general no contienen cantidades significativas de proteínas en su composición nutricional como la lechuga, zanahoria, pimientos, manzana, guineo y naranja (13).

### **2.2.2. Interacciones farmacodinámicas**

En lo referente a la farmacodinamia, las interacciones medicamento-nutriente o medicamento-planta medicinal pueden producir disminución o aumento del efecto farmacológico del medicamento. La disminución del efecto se produce por la presencia de compuestos antagonistas (nutrientes o derivados de la planta medicinal) mientras que el incremento se debe a la presencia de sustancias que cumplen una función agonista (5).



Entre las interacciones farmacodinámicas más conocidas entre nutrientes y medicamentos que generan reducción del efecto farmacológico se puede mencionar el consumo de alimentos ricos en vitamina K como la espinaca, brócoli, col y la disminución del efecto de los anticoagulantes orales (14) así como la reducción del efecto de los medicamentos diuréticos, corticoides, antihipertensivos y digitálicos por la ingesta del glucósido glicirrizina presente en el regaliz (1).

Las interacciones que implican un aumento del efecto farmacológico también presentan un mayor riesgo de producir reacciones adversas. Se ha identificado que el consumo de alimentos ricos en glutamato sódico (p. ej. soya, algas) conjuntamente con diuréticos produce cefalea, debilidad y alteración del ritmo cardiaco ocasionado por los niveles bajos de sodio sérico (5). Por otra parte, la ingesta de alimentos con alto contenido de potasio (p. ej. tomate, melón) y la administración de diuréticos ahorradores de potasio puede ocasionar arritmias cardiacas debido al incremento de los niveles plasmáticos de potasio (15).

### **2.3. PREVALENCIA Y MORBIMORTALIDAD ASOCIADAS A INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL**

A nivel hospitalario una interacción farmacológica ocurre debido a errores cometidos en la prescripción, la administración y la utilización final del medicamento. Generalmente en las prescripciones médicas no se especifica si un medicamento puede o no, ser administrado junto a otros medicamentos, plantas medicinales o alimentos (16,17).

Aunque no todas las interacciones farmacológicas son clínicamente relevantes, se ha estimado que entre 20 al 30 % de los efectos secundarios producidos por los



medicamentos se debe a interacciones farmacológicas (18). Por otro lado, se considera que las interacciones farmacológicas son la cuarta causa de muerte en pacientes hospitalizados (19). Esto se debe a que se diagnostica erróneamente una interacción como la progresión de una enfermedad (19).

Las interacciones farmacológicas son una fuente importante de reacciones adversas de medicamentos (10). En efecto, cerca del 94% de las reacciones adversas a los medicamentos no son reportadas, lo cual además de afectar la calidad de vida de las personas, aumenta enormemente el gasto económico en el Sistema Público de Salud (20). Este incremento en el gasto económico se debe a que cerca del 81% de las reacciones adversas requieren de intervenciones médicas adicionales (21).

En pacientes ambulatorios los datos son poco alentadores. Existe evidencia de que aproximadamente el 39% de pacientes medicados están en riesgo de presentar interacciones farmacológicas (22). De hecho, la incidencia de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes ambulatorios es de 14,9/1.000 (23).

## **2.4. PRINCIPALES ASPECTOS QUE CONDICIONAN LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **2.4.1. Polimedicación**

A mayor número de medicamentos administrados, mayor es el riesgo de presentar una interacción farmacológica (24,25). Este riesgo es más elevado en pacientes geriátricos y en pacientes hospitalizados.

### **2.4.2. Estado de salud**

Los pacientes geriátricos constituyen el grupo etario con mayor probabilidad de sufrir



interacciones de tipo medicamento-nutriente o medicamento-planta medicinal (3,26). Los cambios orgánicos que padecen los adultos mayores tales como la disminución de la masa hepática, disminución de la masa magra, aumento de la masa grasa y deterioro de la función renal, condicionan y alteran los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos, favoreciendo la aparición de posibles interacciones farmacológicas (3,27).

Además de los adultos mayores, los pacientes hospitalizados también presentan alta probabilidad de padecer una interacción de este tipo. Esto se debe a que periodos largos de estancia hospitalaria se relacionan con el deterioro del estado nutricional de los pacientes pudiendo comprometer de manera importante tanto los procesos farmacodinámicos como los farmacocinéticos de los medicamentos (24).

#### **2.4.3. Dieta poco variada**

La ingesta poco variada de alimentos favorece la aparición de interacciones entre éstos y los medicamentos (1). Por ejemplo, la ingesta conjunta de un vaso de leche con tetraciclinas produce precipitados debido a la quelación del catión  $Ca^{++}$  con los grupos polares de la tetraciclina, lo cual impide la absorción del medicamento (28).

#### **2.4.4. Intervalo terapéutico del fármaco**

Cuando se presentan interacciones farmacológicas, los medicamentos que poseen índices terapéuticos amplios tienen menos probabilidad de generar efectos adversos de relevancia clínica. Es muy probable que una interacción farmacológica con consecuencias graves para el paciente ocurra si el índice terapéutico del medicamento es estrecho (29).



## **2.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPILEPSIA: MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DERIVADOS DE LA HIDANTOÍNA**

### **2.5.1. Derivados de la hidantoína: fenitoína**

La fenitoína es un fármaco eficaz en el tratamiento de la epilepsia parcial y generalizada (30). Su acción antiepiléptica se debe al bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependiente. Los canales de sodio voltaje-dependiente se encuentran distribuidos ampliamente en las neuronas del sistema nervioso central y son indispensables para la generación y diseminación del potencial de acción eléctrico mediante el ingreso de sodio al interior de la neurona (31).

## **2.6. INTERACCIONES ENTRE NUTRIENTES O PLANTAS MEDICINALES CON FENITOÍNA**

Se ha demostrado que la piperina de la pimienta negra aumenta la biodisponibilidad de fenitoína (32) mientras que su administración simultánea con alimentos proteicos reduce la absorción del medicamento (33).

## **2.7. PREVENCIÓN DE INTERACCIONES MEDICAMENTO-ALIMENTO Y MEDICAMENTO-PLANTA MEDICINAL**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos” (34).

En 1961, la OMS estableció el programa internacional de monitoreo de medicamentos (PIMM) en respuesta a los efectos secundarios derivados de la administración de la



talidomida a mujeres gestantes (35). Entre los objetivos del PIMM se encuentra el aumento de la seguridad del paciente en relación al consumo de medicamentos y el apoyo institucional a los programas de Salud Pública gubernamentales a través del intercambio de información confiable sobre la efectividad, riesgos y beneficios de los distintos medicamentos (34).

En efecto, con el objetivo de mejorar la seguridad en la utilización de medicamentos, la OMS publicó en el año de 1998, la “Guía para el uso apropiado de plantas medicinales” (36) y en el 2010, las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud de México desarrollaron una Guía de Práctica Clínica de interacciones farmacológicas potenciales en el adulto mayor (37). Así mismo, el Ministerio de Salud de Colombia desarrolló en el año de 2018, la Guía Técnica de “Buenas Prácticas para la Seguridad del Paciente en la Atención de Salud” (38).

En Ecuador, la Agencia Nacional de Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) comunica a las instituciones, al personal sanitario y a la población en general, las alertas, modificaciones y disposiciones del consumo de los medicamentos a través de reportes de seguridad. Sin embargo, en dichos reportes no se incluyen las posibles interacciones del tipo medicamento-nutriente o medicamento-planta medicinal.

## **2.8. RELEVANCIA DE LA EJECUCIÓN DE ESTE ESTUDIO**

A pesar de que existe evidencia científica disponible sobre este tipo de interacciones, en la actualidad no hay fácil acceso a una base de datos que recopile esta información publicada principalmente en los artículos científicos de las bases de datos electrónicas (22,39,40). Además, la cobertura de estas bases de datos es limitada tanto para pacientes como para el personal sanitario (41).



En este contexto, el desarrollo del presente proyecto de investigación favorecerá la construcción de una base de datos con información referente a las interacciones farmacológicas del tipo medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal. Mediante la base de datos creada a través de este estudio, se espera difundir a futuro los resultados obtenidos mediante la creación de una fuente de consulta de fácil accesibilidad a los miembros del equipo de salud y a la población en general. Adicionalmente, este trabajo de investigación busca disminuir la brecha de conocimiento existente entre el equipo multidisciplinario de salud y la población en general sobre este relevante tema de Salud Pública.



## **CAPÍTULO III**

### **3. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GENERAL**

Sintetizar la evidencia científica sobre los aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de la epilepsia.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Establecer la pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión/exclusión de los estudios revisados para la identificación de aspectos clínicamente relevantes de las interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal en el tratamiento farmacológico de epilepsia.
2. Determinar la ecuación de búsqueda para la revisión sistemática de la información contenida en las bases de datos electrónicas.
3. Seleccionar los estudios con información clínicamente relevante sobre interacciones medicamento-nutriente y medicamento-planta medicinal.
4. Evaluar la calidad científica de los estudios seleccionados mediante la escala GRADE Handbook.
5. Analizar e interpretar los resultados obtenidos de la revisión de los estudios primarios seleccionados.



## **CAPÍTULO IV**

### **4. DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **4.1. TIPO DE ESTUDIO**

Revisión sistemática cualitativa.

#### **4.2. ÁREA DE ESTUDIO**

Aunque la revisión sistemática cualitativa tiene un alcance mundial, se ha considerado la importancia local que la ejecución de este estudio posee. Santa Ana de los Ríos de Cuenca, es la ciudad cabecera del cantón Cuenca y capital de la provincia del Azuay. Se ubica al centro – sur de la región interandina del Ecuador por lo que cuenta con un clima privilegiado con temperaturas variables entre 7 a 15 °C en invierno y 12 a 25 °C en verano, condiciones climáticas favorables para la siembra de todo tipo de plantas incluidas las de uso medicinal. Estas características geográficas y climáticas sumadas a la importante influencia cultural sobre el uso de la medicina ancestral andina han favorecido el mantenimiento de las prácticas andinas en la ciudad de Cuenca hasta la actualidad. Adicionalmente, es común entre la población cuencana la costumbre de asociar tiempos de comida con la administración de fármacos por la facilidad de recordar los horarios de toma.

En referencia a la práctica de la medicina occidental, la ciudad de Cuenca al estar regida por el Sistema Oficial de Salud Ecuatoriano presenta también la limitación de tiempo establecida para la atención médica en hospitales públicos (15 minutos máximo).

Los criterios previamente descritos en el contexto local sustentan la existencia de



evidentes factores de riesgo para que esta población pueda presentar interacciones farmacológicas asociadas a la administración conjunta de medicamentos prescritos con alimentos y plantas medicinales.

#### **4.3. UNIVERSO Y MUESTRA**

La búsqueda de información se realizó en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Biblioteca Virtual de Salud (BVS) a través de una ecuación de búsqueda diseñada por los autores y la directora para este fin. La investigación se enfocó en estudios originales publicados en revistas científicas indexadas durante el periodo 1960 – 2018 sobre las interacciones farmacológicas de la fenitoína con nutrientes/alimentos o con plantas medicinales.

Se obtuvieron 823 artículos mediante la aplicación de las ecuaciones de búsqueda diseñadas para este estudio en las tres bases de datos electrónicas: 261 de PubMed, 129 de Scopus y 433 de BVS. Se eliminaron 7 artículos duplicados por lo que el total de artículos por revisar fue de 816. Luego de analizar individualmente estos artículos, se seleccionaron 14 según los criterios de inclusión previamente establecidos. En seis de ellos se reportó ausencia de interacciones medicamento-nutriente o medicamento-planta, en dos se identificaron interacciones de sinergismo, en tres, absorción mejorada mientras que en dos artículos se reconocieron interacciones que inhiben el efecto anticonvulsivante y en uno se reportó una interacción que provoca toxicidad incrementada del medicamento.

#### **4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Criterios de inclusión:



- Tipo de publicación: artículos originales publicados en revistas científicas indexadas
- Fuentes documentales: PubMed, Scopus, BVS.
- Periodo: 1960 – 2018
- Idioma de las publicaciones: inglés y español
- Palabras clave utilizadas: términos MeSH
- Artículos originales referidos a interacciones farmacológicas entre la fenitoína y nutrientes/alimentos o plantas medicinales.

#### **4.5. VARIABLES**

El presente estudio consideró las siguientes variables:

1. Bases de datos electrónicas de carácter científico
2. Revista científica indexada
3. Año de publicación
4. Idioma
5. Términos MeSH
6. Evaluación GRADE

##### **4.5.1. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES (Anexo 1)**



## **4.6 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS**

### **4.6.1. MÉTODO**

Se ejecutó una revisión estructurada de artículos científicos de origen primario publicados en revistas indexadas incluidas en las bases de datos de PubMed, Scopus y BVS.

### **4.6.2. TÉCNICAS**

La búsqueda, identificación y selección de los artículos científicos se realizó mediante el siguiente procedimiento (42):

#### **4.6.2.1. IDENTIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POTENCIALES**

Se eligió la mayor cantidad de artículos científicos de origen primario publicados en los idiomas inglés y español, presentes en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y BVS, a fin de reducir el error aleatorio y el sesgo. Se eligieron estas bases de datos electrónicas en función de que recopilan un gran número y variedad de revistas científicas indexadas con publicaciones en el área de la salud (farmacología, nutrición y medicina).

La búsqueda se ejecutó mediante el empleo de términos MeSH y la creación de ecuaciones de búsqueda específicas para cada una de las tres bases de datos electrónicas. Las estrategias de búsqueda se desarrollaron conforme a las recomendaciones PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison group and Outcome) (43). A manera de ejemplo, se incluye la ecuación de búsqueda para PubMed en el Anexo 2.



Con la finalidad de evitar la duplicación de artículos se empleó el gestor bibliográfico “Zotero”.

#### **4.6.2.2. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS POTENCIALES**

La selección se desarrolló en consideración a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos para este estudio. A continuación se ejecutó la lectura del resumen (“abstract”) de cada uno de los artículos potenciales seleccionados. En caso de dudas sobre algún estudio en esta etapa, se realizó la lectura completa del texto del artículo.

A fin de incrementar la confiabilidad del proceso, los dos autores de este trabajo actuaron como revisores independientes en la selección de los artículos potenciales. El análisis de selección se reportó por medio de una matriz en Excel en la que constaban los artículos identificados, los artículos eliminados y las causas de la eliminación, lo cual permitió a la Directora del estudio evaluar la concordancia de los criterios de selección de ambos revisores.

#### **4.6.2.3. EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS**

De igual manera que en el proceso de obtención de los artículos seleccionados, la extracción de los datos estuvo a cargo de dos revisores (los autores del presente trabajo) para garantizar la confiabilidad en los resultados obtenidos. Para el reporte de extracción de datos de los artículos seleccionados se empleó una matriz en Excel en la que se incluyó información sobre el tema del estudio, los resultados obtenidos y la calidad metodológica de los mismos. La valoración de la calidad metodológica de los artículos seleccionados se realizó mediante la aplicación de la escala GRADE (44).



## **ANÁLISIS Y PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Los resultados, obtenidos mediante una metodología sistemática y reproducible, se presentan en este trabajo mediante resúmenes de la información obtenida. La interpretación de resultados incluye una discusión sobre las limitaciones del estudio y los posibles sesgos. Adicionalmente se discute sobre la solidez de los resultados y su aplicabilidad, junto con recomendaciones para el desarrollo de futuros estudios.

### **4.6.3. INSTRUMENTO**

La información de interés obtenida de los estudios seleccionados se registró en bases de datos elaboradas en el programa Microsoft Excel. Los resúmenes de esta información recolectada se presentan en las Tablas 1a, 1b, 1c, 1d y en los Gráficos 1, 2, 3, 4 y 5.

## **4.7. PROCEDIMIENTOS**

### **4.7.1. AUTORIZACIÓN**

Al tratarse de una revisión sistemática de artículos científicos de fuentes primarias, este estudio no requiere autorización específica de los autores puesto que involucra la revisión y evaluación de resultados de investigación, de acceso público mundial.

### **4.7.2. CAPACITACIÓN**

La capacitación para la determinación de la ecuación de búsqueda, para la evaluación de la calidad científica de los artículos seleccionados y para el proceso de desarrollo de la revisión sistemática estuvo a cargo de la Dra. Adriana Orellana, Directora del presente proyecto de investigación.



### **4.7.3. SUPERVISIÓN**

El presente proyecto de investigación fue supervisado por la Dra. Adriana Orellana, Directora de este proyecto de investigación.

### **4.8 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS**

Al tratarse de una revisión sistemática cualitativa de artículos científicos de origen primario, el estudio no requiere el análisis estadístico de los datos. La evaluación cualitativa de la calidad científica de los estudios seleccionados se ejecutó mediante la aplicación de la escala GRADE (44).

### **4.9 ASPECTOS ÉTICOS**

Al tratarse de una revisión sistemática de artículos originales, el estudio no requiere de aprobación ética del estudio. Sin embargo, el presente trabajo fue aprobado para su ejecución por la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

### **4.10. RECURSOS**

#### **4.10.1. RECURSOS HUMANOS**

Recursos humanos directos:

Autores del trabajo de titulación: Michelle Bustamante y Erick Mosquera

Directora y asesora: Dra. Adriana Orellana



## **CAPÍTULO V**

### **5. RESULTADOS**

#### **5.1. RESULTADOS DE BÚSQUEDA**

Tras la búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y BVS se obtuvieron 823 artículos: 261 de Pubmed, 129 de Scopus y 433 de BVS. Al eliminar siete estudios duplicados se obtuvo un total de 816 artículos. Luego de la revisión de los 816 artículos conforme a los criterios de inclusión de este estudio, se seleccionaron 16 artículos de los cuales dos fueron excluidos de la revisión bibliográfica debido a que el texto completo no estaba disponible en las bases de datos electrónicas de acceso a través de la Universidad de Cuenca y tampoco se pudo obtener su versión completa mediante solicitud directa a los autores de los artículos. Por lo tanto, el total de estudios seleccionados fue de 14. Ver Gráfico 1: Diagrama de flujo de búsqueda y selección de literatura.

#### **5.2. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR TIPO DE ESTUDIO**

El 36% y el 21% de las investigaciones seleccionadas corresponden a ensayos clínicos aleatorizados y a estudios cuasi – experimentales, respectivamente. El 29% corresponde a reportes de caso. También se incluyó un estudio de cohorte retrospectivo y un estudio transversal analítico. Ver Gráfico 2: Clasificación de artículos por tipo de estudio.

#### **5.3. CLASIFICACIÓN DE ARTÍCULOS POR PAÍSES**

Los artículos fueron clasificados de acuerdo al país en donde se efectuó la investigación. La mayoría de los estudios analizados se realizaron en Estados Unidos,



representando el 43%, seguido de India y Suecia con el 15% y 14%, respectivamente. Además se incluyeron: un estudio realizado en México, uno en Noruega, uno en Taiwán y uno en Finlandia. Ver Gráfico 3: Clasificación de artículos por países.

#### **5.4. INTERACCIONES IDENTIFICADAS**

Tras realizar el análisis individual de cada artículo científico seleccionado e incluido en este estudio, se estableció que en cinco artículos se reporta la ausencia de interacciones farmacológicas entre la fenitoína y los nutrientes/alimentos o plantas medicinales investigadas. En tres investigaciones, los resultados demuestran que existen interacciones farmacocinéticas de absorción mejorada mientras que en un estudio se reportó toxicidad incrementada. En relación a las interacciones farmacodinámicas, se identificaron tres artículos en los cuales se reportan efectos farmacológicos sinérgicos y dos en los que se describe inhibición del efecto anticonvulsivo. Ver Gráfico 4: Interacciones identificadas.

#### **5.5. CALIDAD METODOLÓGICA DE LA EVIDENCIA OBTENIDA**

De acuerdo a la herramienta GRADE, generalmente los estudios observacionales<sup>1</sup> presentan evidencia de baja calidad, mientras que los estudios experimentales aleatorizados y no aleatorizados contienen evidencia de alta calidad. No obstante, limitaciones y fortalezas de cada estudio pueden modificar la calidad de la evidencia tanto para el caso de los estudios experimentales como el de los observacionales (45). Ver Tabla 2: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE).

El 20% de los ensayos clínicos aleatorizados contienen calidad de evidencia alta, mientras que el 80% restante contiene evidencia de baja calidad. El 100% de los

---

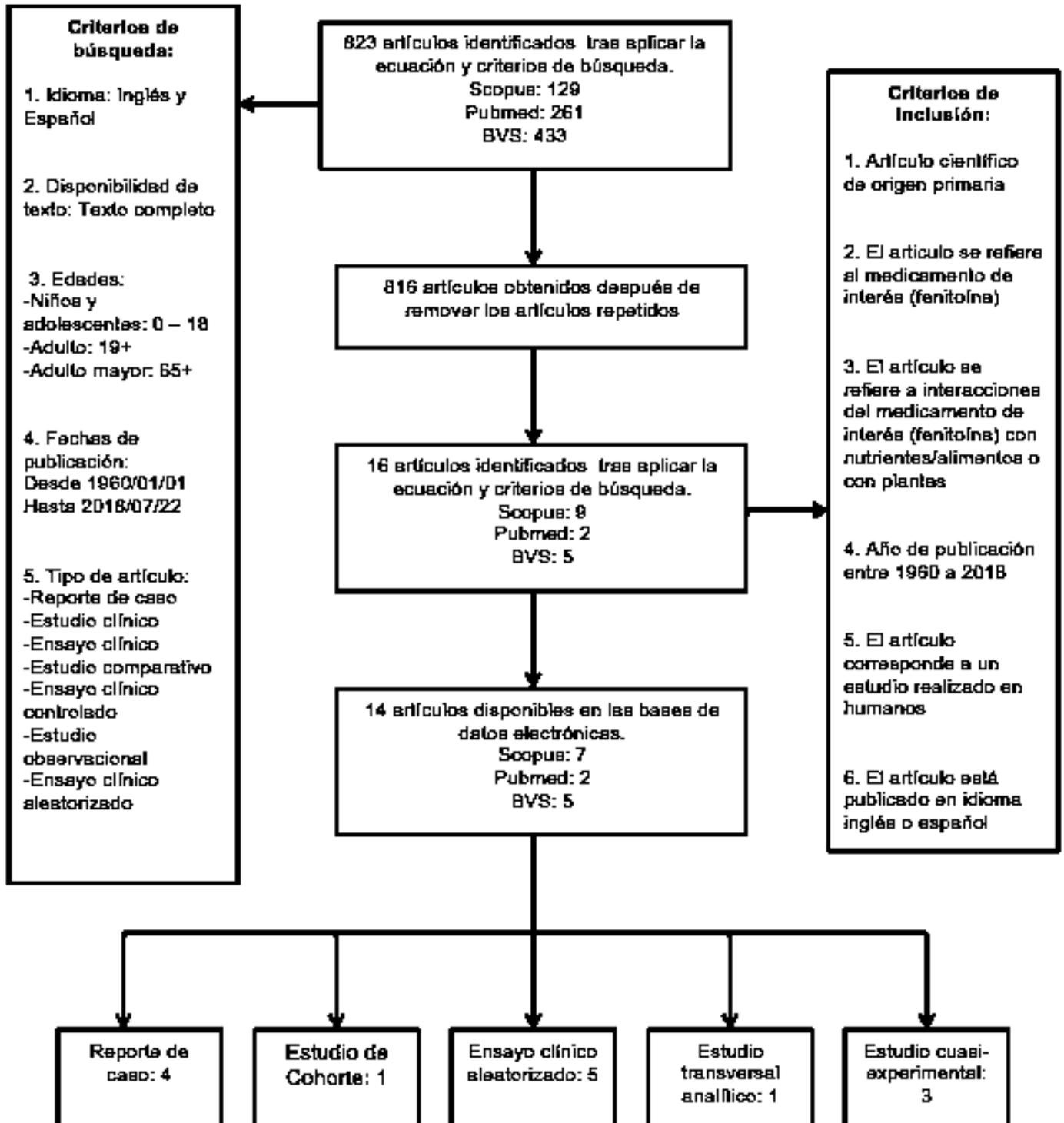
<sup>1</sup> Reportes de caso, estudios de cohorte, estudio transversal analítico (79).



estudios cuasi-experimentales y de cohorte presentan calidad de evidencia baja. La evidencia del único estudio transversal analítico fue considerada como de moderada calidad. Por último, el 50% de reportes de caso presentan evidencia de baja calidad, el 25%: evidencia de calidad moderada y el otro 25%: evidencia de calidad muy baja. Ver Gráfico 5: Calidad de evidencia de los estudios seleccionados.



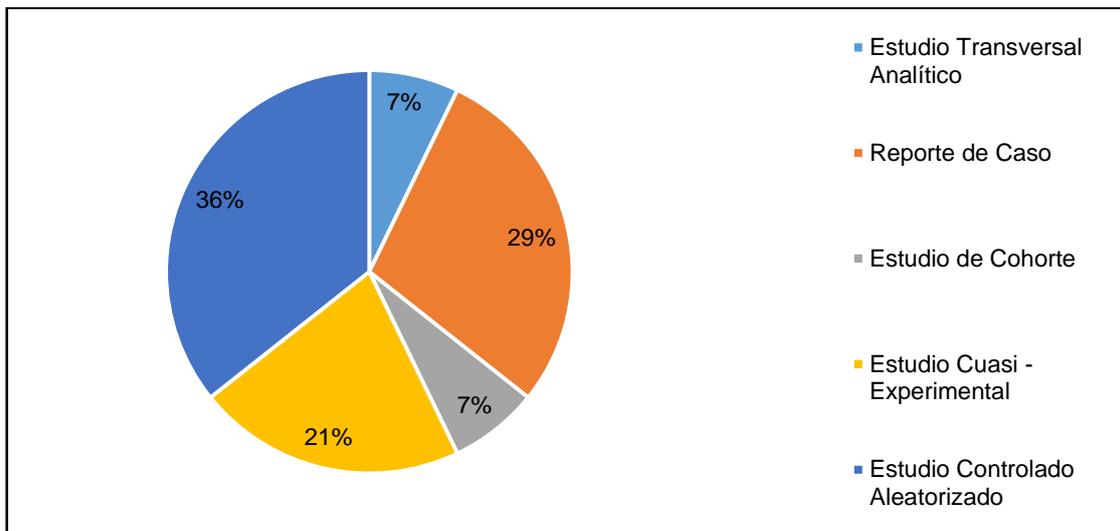
Gráfico 1: Diagrama de flujo de búsqueda y selección de literatura



Elaboración: Autores



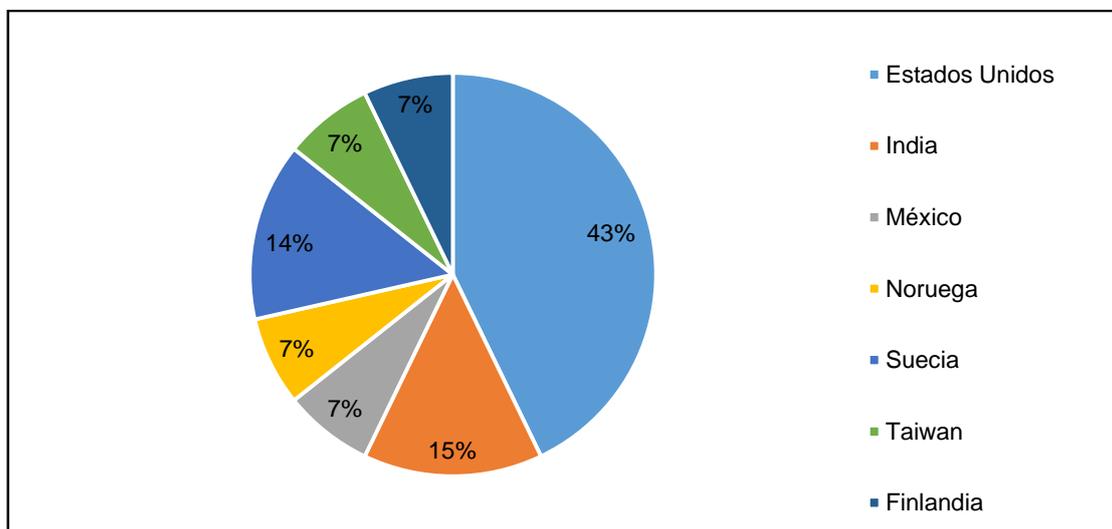
**Gráfico 2: Clasificación de artículos por tipo de estudio**



**Fuente:** Matriz resumen de artículos científicos

**Elaboración:** Autores

**Gráfico 3: Clasificación de artículos por países**

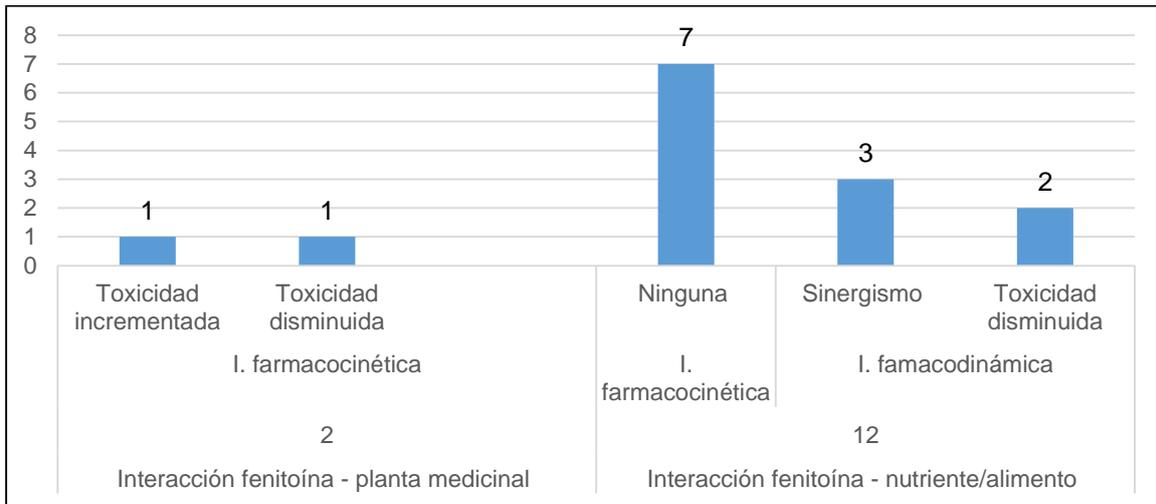


**Fuente:** Matriz resumen de artículos científicos

**Elaboración:** Autores



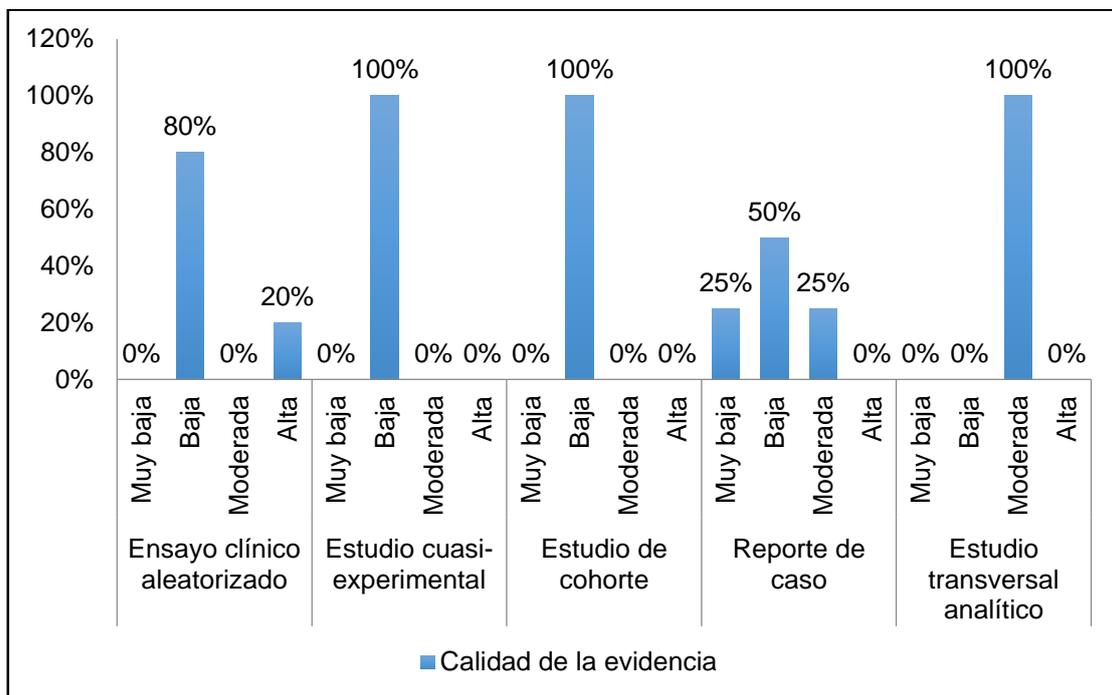
**Gráfico 4: Interacciones identificadas**



**Fuente:** Matriz resumen de artículos científicos

**Elaboración:** Autores

**Gráfico 5: Calidad de evidencia de los estudios seleccionados**



**Fuente:** Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)

**Elaboración:** Autores



**Tabla 1a. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: datos informativos**

Artículo No.	Autor(es)	Año de publicación	Idioma	Título	Revista	País	Información sobre el financiamiento del estudio	Tipo de estudio
75	Espinosa <i>et al</i>	2011	Inglés	Association of antiepileptic drugs, vitamin D, and calcium supplementation with bone fracture occurrence in epilepsy patients.	Clinical Neurology and Neurosurgery	Estados Unidos de América	No hay información	Estudio de cohorte
94	Doak <i>et al</i>	1998	Inglés	Bioavailability of phenytoin acid and phenytoin sodium with enteral feedings	Pharmacotherapy	Estados Unidos de América	No hay información	Ensayo controlado aleatorio
193	Hernández <i>et al</i>	2005	Español	Disminución de ácido fólico y alteraciones cognitivas en pacientes con epilepsia tratados con fenitoína o carbamazepina, estudio piloto	Revista de Investigación Clínica	México	No hay información	Ensayo controlado aleatorio
230	Reizenstein <i>et al</i>	1973	Inglés	Effect of Anticonvulsive Drugs on Folate Absorption and the Cerebrospinal Folate Pump	Scandinavian Journal of Haematology	Suecia	Asistencia económica brindada por: M. Ajne, W. Ericson, S. Jores, N. Kronfeldt, Margaretahemmet Epilepsy Foundation, Geigy Co, Swedish Medical Research Council	Estudio cuasi-experimental
234	Thu <i>et al</i>	2015	Inglés	Effect of commercial <i>Rhodiola rosea</i> on CYP enzyme activity in humans	European Journal of Clinical Pharmacology	Noruega	No hay información	Ensayo controlado aleatorio



238	Cook <i>et al</i>	2001	Inglés	Effect of food on the bioavailability of 100-mg Dilantin kapseals	Neurology	Estados Unidos de América	No hay información	Ensayo controlado aleatorio
325	Berg <i>et al</i>	1995	Inglés	Folic Acid improves Phenytoin Pharmacokinetics	Journal of the American Dietetic Association	Estados Unidos de América	Asistencia económica brindada por: concesión RR00059 del Programa de Centros de Investigación Clínica General, Centro Nacional de Recursos de Investigación, Institutos Nacionales de Salud y Laboratorios Syva	Ensayo controlado aleatorio
382	Chandraseka <i>et al</i>	2016	Inglés	Hyperhomocysteinaemia in children receiving phenytoin and carbamazepine monotherapy: a cross-sectional observational study	Archives of Disease in Childhood	India	No hay información	Estudio transversal analítico
409	Melander <i>et al</i>	1979	Inglés	Influence of food on the absorption of phenytoin in man	European Journal of Clinical Pharmacology	Suecia	Asistencia económica brindada por: Concesión #19P-5143 otorgada por el Consejo de Investigación Médica Sueco y por una subvención de la Compañía Farmacéutica ACO	Estudio cuasi – experimental
547	Longe <i>et al</i>	1988	Inglés	Phenytoin Interaction with an Oral Feeding Results in Loss of Seizure Control	Journal of the American Geriatrics Society	Estados Unidos de América	No hay información	Reporte de caso
566	Velpandian <i>et al</i>	2001	Inglés	Piperine in food: Interference in the pharmacokinetics of phenytoin	European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics	India	No hay información	Estudio cuasi-experimental



593	Kang <i>et al</i>	2015	Inglés	Potentially Unsafe Herb-drug Interactions Between a Commercial Product of Noni Juice and Phenytoin- A Case Report	Acta Neurologica Taiwanica	Taiwan	No hay información	Reporte de caso
699	Martikainen <i>et al</i>	2012	Inglés	Successful treatment of POLG-related mitochondrial epilepsy with antiepileptic drugs and low glycaemic index diet	Epileptic Disorder	Finlandia	No hay información	Reporte de caso
808	Gerlach <i>et al</i>	2011	Inglés	Vitamin B6 deficiency: a potential cause of refractory seizures in adults.	Journal of Parenteral and Enteral Nutrition	Estados Unidos de América	No hay información	Reporte de caso



**Tabla 1b. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: métodos, participantes, objetivos y resultados**

Artículo No.	Método(s) de reclutamiento	Participantes	Método(s) de recolección de datos	Objetivos del estudio	Resultados del estudio	Medida de los resultados
75	Se utilizó la base de datos del "Veteran Affairs Medical Center" en Lexington, Kentucky desde Octubre de 1998 hasta Marzo del 2007, para identificar pacientes con epilepsia.	De la base de datos de pacientes con epilepsia (7716), se filtraron aquellos que tenían datos sobre el uso y suplementación de calcio y vitamina D (3303), se excluyeron aquellos con fracturas previas a la suplementación y se incluyeron todos los que tuvieron su primera fractura después de la suplementación (329), con una edad media de 55 años, la mayoría hombres 92,4 %.	La recolección de los datos se realizó mediante la revisión de registros médicos.	Determinar si la suplementación de calcio y vitamina D reduce el riesgo de padecer fracturas óseas en pacientes adultos diagnosticados con epilepsia y tratados con medicamentos antiepilépticos.	El uso de calcio y vitamina D, en pacientes con epilepsia que usan fármacos antiepilépticos, no proporciona un beneficio de prevención de fracturas, eran igual de propensos a tener fracturas óseas como los pacientes que no consumían suplementos. - El uso de fenitoína se asoció con riesgo estadísticamente significativo de fracturas óseas.	Reportes de sujetos de estudio que padecieron fracturas óseas después comenzar el tratamiento con calcio y vitamina D.
94	Sujetos de estudio voluntarios sanos	Se seleccionaron 10 adultos sin patología diagnosticada (6 mujeres y 4 hombres), no fumadores de 23 a 43 años. Se excluyeron de participar si tenían antecedentes o pruebas de laboratorio de enfermedad hepática o renal, embarazadas, recibían medicamentos de venta libre que alteraban la farmacocinética de la fenitoína, antecedentes de intolerancia o	Recolección de muestras de sangre	Comparar la biodisponibilidad de la solución de fenitoína sódica y suspensión ácida de fenitoína en voluntarios sanos que reciben alimentación enteral infundida de forma continua	No existe diferencia significativa en la biodisponibilidad de la solución de fenitoína sódica y de la suspensión ácida de fenitoína al ser administradas conjuntamente con alimentación enteral continua.	Muestras de sangre recolectadas antes de la administración de fenitoína y hasta 72 horas después.



		hipersensibilidad a la fenitoína (PHT) o una anomalía anatómica que no permitiría la colocación de una sonda nasogástrica.				
193	Los pacientes se seleccionaron en un periodo de 12 meses, de la consulta externa de la clínica de epilepsia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velazco Suárez".	Se reclutaron 18 pacientes con diagnóstico de epilepsia criptogénica, que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo de 12 meses, los cuales fueron divididos aleatoriamente en dos grupos. En el grupo experimental la edad media fue de 28 años, 6 de sexo masculino y 3 de sexo femenino. En el grupo placebo la edad media fue de 26,6 años, 5 de sexo masculino y 4 de sexo femenino.	Recolección de muestras de sangre. - Registro de crisis epilépticas. - Prueba neuropsicológica (Mini - Barcelona).	Describir el efecto de la disminución del ácido fólico en la cognición de pacientes con epilepsia tratados con difenilhidantoína y carbamazepina.	Elevación estadísticamente significativa de los niveles sanguíneos de ácido fólico en el grupo experimental en comparación al grupo de control. - No hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de vitamina B12 ni intra o inter grupo. - No existe alteración de las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos tras la administración de ácido fólico durante 6 meses. - Menores concentraciones de ácido fólico, se relacionaron con menores puntajes en las pruebas de memoria.	Muestras de sangre recolectadas al inicio y final del estudio para medir la concentración sanguínea de ácido fólico, vitamina B12 y niveles séricos de fenitoína, carbamazepina y ácido valpróico. -Registro mensual de crisis epilépticas. -Prueba neuropsicológica (Mini - Barcelona) aplicada al inicio y al final del estudio.
230	Sujetos de estudio voluntarios	26 pacientes voluntarios aparentemente sanos, 19 pacientes con enfermedades neurológicas conocidas por no causar deficiencia de folato (esclerosis múltiple, parkinson, hidrocefalia), 24 pacientes epilépticos tratados con fenitoína, 6 pacientes epilépticos tratados con carbamazepina, 16 pacientes epilépticos tratados con otros	Recolección de muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo	Estudiar en profundidad la frecuencia y el mecanismo de la deficiencia de ácido fólico en la epilepsia	El promedio de la concentración de folato en suero y líquido cefalorraquídeo fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con fenitoína	Muestras de sangre recolectadas para medir la concentración de folato en suero y líquido cefalorraquídeo



		medicamentos antiepilépticos				
234	Sujetos de estudio voluntarios sanos	14 pacientes de sexo masculino de origen noruego de entre 20 a 26 años de edad. Todos los sujetos de estudio no consumían cigarrillo ni ningún tipo de medicamento, droga, alcohol o remedios naturales.	Recolección de muestras de sangre	Evaluar el efecto de la hierba <i>Rhodiola rosea</i> en la actividad de las enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 del complejo enzimático P-450 en humanos	Disminución estadísticamente significativa en la relación sustrato/metabolito (Losartan/EXP-3174) debido al efecto inhibitorio que produce <i>Rhodiola rosea</i> en la enzima CYP2C9.	Muestras de sangre recolectadas para medir la relación sustrato/metabolito de la cafeína (sustrato de la enzima CYP1A), losartán (sustrato de la enzima CYP2C9), omeprazol (sustrato de la enzima CYP2C19), dextrometorfano (sustrato de la enzima CYP2D6, y midazolam (sustrato de la enzima CYP3A4
238	Sujetos de estudio voluntarios	24 pacientes voluntarios (10 hombres y 14 mujeres) aparentemente sanos de entre 18 a 69 años de edad	Recolección de muestras de sangre	Investigar el posible efecto de una comida con alto contenido de grasa en la biodisponibilidad y farmacocinética de la fenitoína (Dilantin Kapseals) en voluntarios sanos	Los valores de concentración máxima y el grado de absorción fueron similares en condiciones de alimentación y en condiciones de ayuno	Muestras de sangre recolectadas para medir la concentración de fenitoína
325	No hay información	6 mujeres blancas saludables, no embarazadas, de entre 28 a 39 años de edad	Recolección de muestras de sangre	Examinar la interdependencia de fenitoína y ácido fólico en seis mujeres en edad fértil en un estudio cruzado aleatorizado	Los niveles séricos de ácido fólico disminuyeron en la fase 1 del estudio (administración de fenitoína) y aumentaron en la fase 2 del estudio (administración de fenitoína y ácido fólico). - Sujetos de estudio alcanzaron con mayor prontitud el estado de equilibrio de fenitoína en la fase 2 (administración de ácido fólico y fenitoína) en relación a la fase 1 (administración de fenitoína)	Las concentraciones séricas de fenitoína se midieron en duplicado por inmunoensayo enzimático homogéneo. - Las concentraciones séricas de ácido fólico se midieron en duplicado por radio ensayo
382	Los pacientes del grupo de estudio fueron reclutados en el Departamento	Grupo Estudio: Se incluyeron 112 niños y niñas diagnosticados con epilepsia de 2 a 12	Recolección de muestras de sangre	Evaluar la prevalencia de hiperhomocisteinemia en niños del norte de la India que reciben	90% de los niños diagnosticados con epilepsia (grupo de estudio) presentaban	Las concentraciones séricas de homocisteína se midieron por un inmunoensayo



	Ambulatorio del Centro de Pediatría Avanzada del Instituto de Posgrado de Educación e Investigación Médica. - Los pacientes del grupo control fueron reclutados en el mismo instituto, los niños del grupo control no presentaban epilepsia	años de edad (62 niños tratados con fenitoína y 50 niños tratados con carbamazepina). -Grupo control: Se incluyeron 50 niños y niñas sanos sin diagnóstico de epilepsia.		fenitoína o carbamazepina durante 6 o más meses de duración, y el efecto de la suplementación de ácido fólico en la homocisteína plasmática	hiperhomocisteinemia, mientras que el 34% de niños sin epilepsia (grupo control) presentaban hiperhomocisteinemia. - Después de 1 mes de suplementación con 5 mg/día de ácido fólico en los niños del grupo de estudio que presentaban hiperhomocisteína, las concentraciones de homocisteína disminuyeron de $18,9 \pm 10,2$ $\mu\text{mol/L}$ a $14,2 \pm 8,2$ $\mu\text{mol/L}$ . Mientras que las concentraciones de ácido fólico aumentaron de $10,04 \pm 7,3$ $\text{ng/mL}$ a $31,7 \pm 27,9$ $\text{ng/m}$ .	competitivo "ADVIA Centaur direct. chemiluminescent technology". - Las concentraciones séricas de ácido fólico se midieron por un inmunoensayo competitivo "ADVIA Centaur direct. chemiluminescent technology". - Las concentraciones séricas de carbamazepina y fenitoína se midieron por "Rxl Max clinical analyzer".
409	Sujetos de estudio voluntarios	8 pacientes adultos considerados saludables de 23 a 27 años de edad (7 hombres y 1 mujer), los cuales se evaluaron mediante un examen clínico completo, medición de la creatinina sérica, la bilirrubina y las transaminasas, y mediante la prueba de glucosuria y albuminuria	Recolección de muestras de sangre	Determinar la posible influencia de un tiempo de comida en la biodisponibilidad del agente antiepiléptico fenitoína	El consumo conjunto de un tiempo de comida de 440 kcal (20% proteína, 35% grasa, 45% carbohidratos) con fenitoína aparentemente acelera la absorción del medicamento, en comparación al consumo del medicamento en estado de ayuno	Las concentraciones séricas de fenitoína se midieron por cromatografía de gases. - Las concentraciones séricas de 4-hidroxfenitoína y 3-hidroxfenitoína se midieron por fragmentación de masas
547	No aplica	Paciente hombre, blanco, adulto mayor de 62 años con dificultad respiratoria leve. Los signos vitales fueron: temperatura $102^\circ \text{F}$ (oral), pulso 86 por minuto, respiración 28 por minuto y presión arterial 120/70 mmHg. Los sonidos respiratorios bronquiales estaban presentes en todos los	Revisión de la historia clínica del paciente. - Recolección de muestras de sangre	Describir a un paciente , adulto mayor, hospitalizado por neumonía que experimentó una pérdida del control de convulsiones debido a una interacción entre un suplemento oral y la fenitoína	La alimentación oral causaba niveles plasmáticos subterapéuticos de fenitoína, lo que resultaba en una pérdida de control de las convulsiones	No se indica cómo se midieron las concentraciones séricas de fenitoína



		campos pulmonares con disminución de los sonidos respiratorios sobre la base derecha. Una radiografía de tórax mostró un infiltrado del lóbulo inferior derecho compatible con neumonía por aspiración. Los gases de la sangre arterial en el aire de la sala fueron: pO <sub>2</sub> , 49; pCO <sub>2</sub> , 38, saturación de O <sub>2</sub> al 85% y pH 7,44. Los cultivos de esputo fueron significativos para <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Staphylococcus pneumoniae</i> . Los análisis de orina y hemocultivos fueron negativos para el crecimiento. La concentración sérica de fenitoína y fenobarbital fue de 18.4 pg / mL y 26.7 pg / mL.				
566	Se incluyeron 6 sujetos de estudio saludables, los cuales fueron elegidos de entre todos los estudiantes del Instituto Indio de Ciencias Médicas	6 pacientes adultos considerados saludables de 21 a 29 años de edad (4 hombres y 2 mujeres) con un promedio de IMC de 23,4 kg/m <sup>2</sup> .	Recolección de muestras de sangre	Explorar el efecto que produce el consumo de comida que contiene piperina ( <i>Piper nigrum</i> ) en la alteración farmacocinética de la fenitoína	Se encontró que la constante de absorción calculada para la fenitoína en el grupo alimentado con pimienta era mayor que la del grupo que no consumió pimienta	La concentración sérica de fenitoína y piperina se midió mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa.
593	No aplica	Se reportó el caso de un individuo de sexo masculino de 49 años de edad que presentaba convulsiones parciales desde los 27 años de edad	Revisión de la historia clínica del paciente - Recolección de muestras de sangre	Reportar una interacción hierba - medicamento insegura entre un producto comercial "noni juice" y fenitoína	El consumo de jugo de Noni comercial (Noni juice) generaba niveles de fenitoína subterapéuticos, lo que resultaba en una pérdida de control de las convulsiones	Concentración sérica de fenitoína se midió mediante Abbott fluorescence polarization immunoassay.
699	No aplica	Se reporta el caso de una mujer de 26 años de edad con antecedentes clínicos de nistagmus	Revisión de la historia clínica del paciente - Test genético	Reportar el caso clínico en el que el uso de fenitoína, oxcarbazepina y levetiracetam junto con una dieta de bajo índice	La combinación de fenitoína, oxcarbazepina, levetiracetam y el tratamiento dietético de	Test genético revela una mutación homogénea (c.2243G>C) en el gen POLG1



		horizontal y problemas leves de balance		glucémico fue eficaz en el tratamiento de epilepsia relacionada con mutaciones en el gen mitocondrial gama polimerasa la (POLG)	bajo índice glicémico fue eficaz y bien tolerado en un paciente con episodios graves de POLG relacionado con la epilepsia mitocondrial con estados epilépticos no convulsivos	
808	No aplica	Paciente 1: Hombre de 54 años de edad sin historial de convulsiones y con antecedentes de cirrosis alcohólica. - Paciente 2: Hombre de 59 años de edad con diagnóstico de hematoma subdural. - Paciente 3: Hombre de 78 años de edad con diagnóstico de hemorragia intraventricular	Revisión de las historias clínicas de los pacientes. - Paciente 1,2 y 3: Recolección de muestras de sangre.	Describir la presentación clínica de 3 adultos con convulsiones refractarias que se resolvieron después del tratamiento de piridoxina.	En los tres casos las convulsiones refractarias fueron solucionadas después de la suplementación con piridoxina (vitamina B6).	Paciente 1, 2 y 3: Concentración sérica de fenitoína libre y piridoxal fosfato



**Tabla 1c. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: medicamento de interés e interacciones farmacológicas**

Artículo No.	Medicamento de prescripción	Interacción farmacológica	Tipo de interacción	Nutriente / alimento involucrado	Hierba o planta medicinal involucrada	Consideraciones de seguridad	Limitaciones del estudio
75	Carbamazepina, Clonazepam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenitoína, primidona, topiramato. (No hay datos sobre las cantidades administradas)	Nutriente-medicamento	Ninguna	Sujetos de estudio suplementados con calcio y vitamina D, no se especifica cantidad administrada.	-	De acuerdo a los hallazgos, se debe considerar los efectos conocidos de los fármacos antiepilépticos en el metabolismo óseo, con mayor riesgo en edad avanzada y en el género femenino.	Los criterios de inclusión no fueron bien definidos, ya que para calcular el tiempo y uso de fármacos antiepilépticos y suplementos de calcio y vitamina D se debe considerar la primera y última fecha de administración de los medicamentos y suplementos, sin embargo se "asume" el uso continuo de los mismos. No se cuantifica la dosis de calcio, vitamina D y medicamentos antiepilépticos. No hay información sobre la causa y el tipo de fracturas. No hay información sobre los marcadores serológicos del metabolismo óseo.
94	Fase A: Solución de fenitoína sódica (435 mg) vía intravenosa. - Fase B: Suspensión ácida de fenitoína (400 mg) mediante tubo	Nutriente-medicamento	Ninguna	Se administró una dosis de 240 ml de Isocal (fórmula polimérica) por sonda nasogástrica	-	No se observaron reacciones adversas	La técnica de administración de fenitoína diferente a la utilizada en el ámbito clínico. - Una dosis única puede no predecir



	nasogástrico Fase C: Solución de fenitoína sódica (435 mg) mediante tubo nasogástrico						adecuadamente la biodisponibilidad del medicamento en estudio. - El estudio se realizó únicamente en pacientes sanos
193	Grupo experimental: Dosis media de Difenhidantoína fue de 340 mg/día. - Grupo placebo: Dosis media de Difenhidantoína 360 mg/día.	Nutriente-medicamento	Ninguna	Se administró una dosis de 5 mg/día de ácido fólico durante 6 meses	-	Todos los medicamentos antiepilépticos, especialmente si se usan en forma combinada pueden producir afección cognitiva. Este déficit puede estar en relación con el daño cerebral, sin embargo, la carbamazepina (CBZ) y la difenhidantoína (DFH) ocasionan disminución en las concentraciones séricas de ácido fólico que a su vez puede provocar trastornos en la cognición. Por este mecanismo la CBZ y el DFH podrían ocasionar trastornos en la cognición de manera indirecta.	Posible alteración del comportamiento de los sujetos de estudio debido a la vigilancia estrecha realizada mensualmente.
230	Se administró 0,1 g de fenitoína tres veces por día por una semana. - Se administró 0,2 g de fenitoína conjuntamente con una comida rica en folato	Nutriente-medicamento	Ninguna	Se administró una dosis oral de 5 mg de folato como monoglutamato. - Se administró folato como poliglutamato, no se especifica la cantidad	-	Concentraciones reducidas de folato en suero y líquido cefalorraquídeo	Diseño metodológico confuso e incompleto (selección de sujetos de estudio, administración de fenitoína y folato, descripción del análisis estadístico utilizado)
234	Fase 1 y 2: Duración de 2 semanas, en el día 14 se administró 100 mg de cafeína (Koffein), 30 mg de losartán (Cozaar), 20	Planta-medicamento	Toxicidad incrementada		Se administró una tableta dos veces al día de 290 mg de extracto de <i>Rhodiola rosea</i> durante 14 días.	Los medicamentos con un índice terapéutico estrecho metabolizado por el CYP2C9, como la fenitoína y la	La metodología empleado no cuantifica precisamente el grado de inhibición de la enzima CYP2C9.



	mg de omeprazol (omeprazole), 30 mg dextrometorfano (Dexofan), 2 mg midazolam (Midazolam)					warfarina, puedan inhibirse en un grado clínicamente significativo	
238	Régimen de prueba y régimen de referencia: 100 mg de fenitoína (Dilantin Kapseal)	Nutriente- medicamento	Ninguna	Se administró un desayuno que consistía en dos huevos revueltos en mantequilla, dos rodajas de tostada blanca, dos cucharaditas de mantequilla, dos onzas de croquetas de papa, dos piezas de tocino, 4 onzas de leche entera (150 kcal de proteínas, 250 kcal de carbohidratos, 500 a 600 kcal de grasas)	-	No se produjeron reacciones adversas	El estudio se realizó únicamente en pacientes considerados saludables. - Una dosis única puede no predecir adecuadamente la biodisponibilidad del medicamento en estudio
325	Fase A y B: 300mg de fenitoína (Dilantin) durante 22 días consecutivos	Nutriente- medicamento	Absorción mejorada (reduce el tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario de fenitoína)	Fase 2: Se administró una dosis oral de 1mg/día de ácido fólico - Fase 1: No se administró ninguna dosis de ácido fólico	-	Un sujeto de estudio desarrollo reacciones ideosincráticas a la fenitoína en el día 10 de la fase 1 del estudio. - Los sujetos de estudio 3 y 4 desarrollaron niveles séricos disminuidos de folato (<6,6 nmol/L) durante la fase 1 de estudio. - El sujeto de estudio 4 fue retirada de la fase 2 de estudio después de 19 días por presentar niveles tóxicos de fenitoína.	El estudio se realizó únicamente en pacientes sanos. - Selección de sujetos de estudio incomprensible. - Bajo control sobre la alimentación diaria de los sujetos de estudio, la variable dependiente e independiente pueden afectarse por otras variables no tomadas en cuenta
382	Los sujetos de tomaron su medicación de acuerdo a sus requerimientos individuales. No se les administró	Nutriente- medicamento	Sinergismo (?)	Se administró una dosis de 5 mg/día de ácido fólico durante 1 mes		No se produjeron reacciones adversas	No se pudo evaluar la presencia de polimorfismos del metilentetrahidrofolato reductasa



	ninguna dosis específica.						
409	Fase 1: 300 mg de fenitoína conjuntamente con 50 ml de agua tras un ayuno de 10 horas. - Fase 2: 300 mg de fenitoína conjuntamente con 150 ml de leche baja en grasa, 100 ml de jugo de naranja, 1 huevo, 2 rodajas de pan, 5 g de margarina, 20 g de mermelada de naranja, 20 g de queso, y 100 ml de café sin endulzar	Nutriente- medicamento	Absorción mejorada	Fase 1: 50 ml de agua. - Fase 2: 150 ml de leche baja en grasa, 100 ml de jugo de naranja, 1 huevo, 2 rodajas de pan, 5 g de margarina, 20 g de mermelada de naranja, 20 g de queso, y 100 ml de café sin endulzar.	-	No se produjeron reacciones adversas.	Una dosis única puede no predecir adecuadamente la biodisponibilidad del medicamento en estudio. -El estudio se realizó únicamente en pacientes sanos
547	Pre-hospitalización: 300 mg de fenitoína (Dilatin Kapseals) antes de dormir y 120 mg de fenobarbital antes de dormir. - Hospitalización: (Día 1 y 2: 300 mg de fenitoína y 120 mg de fenobarbital), (Día 3: 200 mg de fenitoína vía intravenosa), (Día 4 - 7: 300 mg de fenitoína y 120 mg de fenobarbital) - Pos-hospitalización: (Día 1: 300 mg de fenitoína, 100 mg de fenitoína vía intramuscular y 30mg de fenobarbital), (Día 2: 300 mg de fenitoína, 100 mg de fenitoína vía intramuscula) (Día 3: 350 mg de fenitoína) (Dosis	Nutriente- medicamento	Inhibición del efecto farmacológico anticonvulsivo	Se administraron tres dosis diarias de 240 ml de Ensure (fórmula polimérica) durante 7 días	-	Niveles subterapéuticos de fenitoína y convulsiones tónico-clónicas generalizadas	Resultados no extrapolables. - No existe posibilidad de establecer una relación de causa-efecto.



	final: 300 mg de fenitoína (Dilatin Kapseals))						
566	Fase A y B: 300 mg de fenitoína (3 tabletas de 100 mg - Eptoin), 30 minutos de después del desayuno	Nutriente- medicamento	Absorción mejorada	Grupo experimental: 200 ml de sopa que contiene tomate, tamarindo, cilantro, leguminosas, ajo, pimienta, hinojo, asepétida y 1 gramo de pimienta. - Grupo control: 200 ml de sopa que contiene tomate, tamarindo, cilantro, leguminosas, ajo, pimienta, hinojo, asepétida.		No se produjeron reacciones adversas	El estudio se realizó únicamente en pacientes sanos.
593	Sin "Noni juice": Durante los primeros 7 días se administraron 600 mg/día de fenitoína. A partir del día 11 se reajustó la dosis a 500 mg/día. - Con "Noni juice": durante los primero 14 días se administró 500 mg/día de fenitoína	Nutriente- medicamento	Inhibición del efecto farmacológico anticonvulsivo	El paciente en estudio refirió consumir de 80 a 100 ml de "Noni juice" dos veces al día durante los 10 últimos años		Niveles subterapéuticos de fenitoína y convulsiones parciales frecuentes.	Resultados no extrapolables. - No existe posibilidad de establecer una relación de causa-efecto
699	Día 5: Fenitoína por vía intravenosa. - Día 6: Oxcarbazepina y levetiracetam	Nutriente- medicamento	Sinergismo (?)	Tratamiento dietético con porcentaje bajo de carbohidratos. Los alimentos que contienen carbohidratos son de bajo índice glicémico (IG: <50 en relación a la glucosa)		No se produjeron reacciones adversas.	En el estudio no se describen las dosis administradas de fenitoína, oxcarbazepina y levetiracetam. Además no se describe el patrón de alimentación de bajo índice glicémico administrado a la paciente.
808	Paciente 1 (Día 8: 1000 mg de fenitoína intravenosa y 100 mg de fenitoína intravenosa cada 8 horas) (Día 14: 350	Nutriente- medicamento	Sinergismo (?)	Paciente 1 (Día 8: 6 mg de piridoxina) (Día 14: 4 mg de piridoxina) (Día 22: 200 mg de piridoxina intravenosa cada 24	-	Paciente 1, 2 y 3: No se produjeron reacciones adversas.	Los casos reportados presentan varios factores confusores.



	<p>mg de fenitoína intravenosa cada 24 horas) (Día 14: 500 mg levetiracetam por vía enteral cada 12 horas) (Día 22: 500 mg de fenitoína cada 24 horas) - Paciente 2: (Día 4: 1000 mg de fosfenitoína intravenosa, 100 mg de fenitoína intravenosa cada 8 horas y 250 mg levetiracetam por vía enteral cada 12 horas) (Día 5: 100 mg de fenitoína intravenosa cada 8 horas y 500 mg de levetiracetam por vía nasogástrica dos veces al día) (Día 7: Fenitoína, levetiracetam y dos dosis de 600 mg fenobarbital en dos horas y 20 mg de fenobarbital dos veces al día) - Paciente 3: (Día 2: 1.000 mg de fenitoína intravenosa y 100 mg de fenitoína intravenosa cada 8 horas)</p>			<p>horas) (Día 25: 100 mg de piridoxina por vía oral) - Paciente 2: (Día 7 : 100 mg de piridoxina intravenosa dos veces al día) (Día 70: 100 mg de piridoxina cada 24 horas) - Paciente 3: (Día 3: 100 mg de piridoxina intravenosa cada 12 horas)</p>			
--	---	--	--	--	--	--	--



**Tabla 1d. Matriz resumen de artículos científicos seleccionados: evaluación GRADE**

Artículo No.	Calidad de evidencia GRADE	Justificación del GRADE asignado
75	Baja	Control inadecuado de factores confusores
94	Baja	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. - Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. - Seguimiento incompleto de pacientes. (-2)
193	Alta	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. - Falta de cegamiento de investigadores a la asignación de tratamiento. (-1) - Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)
230	Baja	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. - Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. (-2)
234	Baja	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. - Falta de cegamiento de los sujetos de estudio e investigadores a la asignación de tratamiento. (-2) - Evidencia indirectamente relacionada con el objetivo de la revisión sistemática. (-1) - Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)
238	Baja	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. - Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. (-2)
325	Baja	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. - Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. - Seguimiento incompleto de pacientes. (-2) - Heterogeneidad no explicada de los resultados individuales. (-1) - Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)
382	Moderada	No se analizan los factores confusores. - Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)
409	Baja	Estudio no cuenta con grupo control. - Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. (-2)
547	Baja	Estudio observacional
566	Baja	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. - Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. (-2)
593	Moderada	Existe un gradiente dosis respuesta (+1)
699	Muy baja	Descripción incompleta del tratamiento farmacológico y nutricional brindado. (-1) - Evidencia indirectamente relacionada con el objetivo de la revisión sistemática. (-1)
808	Baja	Evidencia indirectamente relacionada con el objetivo de la revisión sistemática. (-1) - Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)



**Tabla 2: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)**

Artículo no.	Autor(es)	Título	Tipo de estudio	Calidad Inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia a grade
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente Dosis-Respuesta	Efecto de factores confusores	
75	Espinosa <i>et al</i>	Association of antiepileptic drugs, vitamin D, and calcium supplementation with bone fracture occurrence in epilepsy patients.	Estudio de Cohorte	Baja	Control inadecuado de factores confusores.	No existe inconsistencia de resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación	3.303 personas (RR: 1,021)	No existe un gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Baja
94	Doak <i>et al</i>	Bioavailability of phenytoin acid and phenytoin sodium with enteral feedings	Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. - Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. - Seguimiento incompleto de pacientes. (-2)	No existe inconsistencia de resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	10 personas	No existe un gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Baja



**Tabla 2: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)**

Artículo no.	Autor (es)	Titulo	Tipo de estudio	Calidad Inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia a grade
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente Dosis-Respuesta	Efecto de factores confusores	
193	Hernández <i>et al</i>	Disminución de ácido fólico y alteraciones cognitivas en pacientes con epilepsia tratados con fenitoína o carbamazepina. Estudio piloto	Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. Falta de cegamiento de investigadores a la asignación de tratamiento. (-1)	No existe inconsistencia de resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	18 personas	Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores confusores.	Alta
230	Reizenstein <i>et al</i>	Effect of Anticonvulsive Drugs on Folate Absorption and the Cerebrospinal Folate Pump	Quasi-experimental study	Alta	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. (-2)	No existe inconsistencia de resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	91 personas	No existe un gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Baja



**Tabla 2: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)**

Artículo no.	Autor (es)	Titulo	Tipo de estudio	Calidad Inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia grade
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente Dosis-Respuesta	Efecto de factores confusores.	
234	Thu <i>et al</i>	Effect of commercial Rhodiola rosea on CYP enzyme activity in humans	Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Ausencia de enmascaramiento a grupos de tratamiento. Falta de cegamiento de los sujetos de estudio e investigadores a la asignación de tratamiento. (-2)	No existe inconsistencia de resultados.	Evidencia indirectamente relacionada con el objetivo de la revisión sistemática. (-1)	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	14 personas	Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores confusores.	Baja
238	Cook <i>et al</i>	Effect of food on the bioavailability of 100-mg Dilantin kapseals	Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. (-2)	No existe inconsistencia de resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	24 personas	No existe un gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Baja



**Tabla 2: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)**

Artículo no.	Autor (es)	Titulo	Tipo de estudio	Calidad Inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia a grade
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente Dosis-Respuesta	Efecto de factores confusores.	
325	Berg <i>et al</i>	Folic Acid improves Phenytoin Pharmacokinetics	Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. Seguimiento incompleto de pacientes. (-2)	Heterogeneidad no explicada de los resultados individuales. (-1)	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	5 personas	Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores confusores.	Baja
382	Chandrasekara <i>et al</i>	Hyperhomocysteinaemia in children receiving phenytoin and carbamazepine monotherapy: a cross-sectional observational study	Estudio transversal analítico	Baja	No se analizan factores confusores.	No existe inconsistencia de resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	112 personas con epilepsia y 50 personas sin epilepsia	Existe un gradiente dosis respuesta. (+1)	No se analizan factores confusores.	Moderada



**Tabla 2: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)**

Artículo no.	Autor (es)	Titulo	Tipo de estudio	Calidad Inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia grade
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente Dosis-Respuesta	Efecto de factores confusores.	
409	Melander <i>et al</i>	Influence of food on the absorption of phenytoin in man	Estudio cuasi - experimental	Alta	Estudio no cuenta con grupo control. Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. (-2)	No existe inconsistencia de resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	8 personas	No existe un gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Baja
547	Longe <i>et al</i>	Phenytoin Interaction with an Oral Feeding Results in Loss of Seizure Control	Reporte de caso	Baja	Sujetos de estudio seleccionados en función del estado de salud final.	No aplica.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	1 persona	No existe un gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Baja



**Tabla 2: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)**

Artículo no.	Autor (es)	Titulo	Tipo de estudio	Calidad Inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia a grade
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente Dosis-Respuesta	Efecto de factores confusores	
566	Velpandian <i>et al</i>	Piperine in food: Interference in the pharmacokinetics of phenytoin	Estudio cuasi - experimental	Alta	Ausencia de enmascaramiento de la asignación a grupos de tratamiento. - Falta de cegamiento de los sujetos de estudio, investigadores y evaluadores de resultados a la asignación de tratamiento. (-2)	No existe inconsistencia de resultados.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	6 personas	No existe un gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Baja
593	Kang <i>et al</i>	Potentially Unsafe Herb-drug Interactions Between a Commercial Product of Noni Juice and Phenytoin- A Case Report	Reporte de caso	Baja	Sujetos de estudio seleccionados en función del estado de salud final.	No aplica.	Relacionado con el objetivo de la revisión sistemática.	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	1 persona	Existe un gradiente dosis respuesta (+1)	No se analizan factores confusores.	Moderada



**Tabla 2: Matriz de la evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)**

Artículo no.	Autor (es)	Titulo	Tipo de estudio	Calidad Inicial	Factores que disminuyen la calidad de la evidencia					Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Calidad de evidencia grade
					Limitaciones del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación	Magnitud del efecto	Gradiente Dosis-Respuesta	Efecto de factores confusores.	
699	Martikainen <i>et al</i>	Successful treatment of POLG-related mitochondrial epilepsy with antiepileptic drugs and low glycaemic index diet	Reporte de caso	Baja	Descripción incompleta del tratamiento farmacológico y nutricional brindado (-1)	No aplica.	Evidencia indirectamente relacionada con el objetivo de la revisión sistemática. (-1)	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	1 persona	No existe un gradiente dosis respuesta.	No se analizan factores confusores.	Muy baja
808	Gerlach <i>et al</i>	Vitamin B6 deficiency: a potential cause of refractory seizures in adults.	Reporte de caso	Baja	Sujetos de estudio seleccionados en función del estado de salud final.	No aplica.	Evidencia indirectamente relacionada con el objetivo de la revisión sistemática. (-1)	No existe imprecisión.	No existe sesgo de publicación.	3 personas	Existe un gradiente dosis respuesta (+1)	No se analizan factores confusores.	Baja



## CAPÍTULO VI

### 6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La reacción de inactivación que transforma la fenitoína en hidroxifenitoína [5- (4'-hidroxifenil) -5-fenilhidantoína] está catalizada por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9 (46), siendo la última la principal responsable de la inactivación de la fenitoína. Al ser la fenitoína un medicamento de índice terapéutico estrecho (47), la relevancia clínica que produce la inducción o inhibición de estas enzimas es crítico. Así, en la presente investigación se analizaron las interacciones farmacológicas reportadas de acuerdo a su tipo.

#### 6.1. INTERACCIÓN FENITOÍNA - PLANTA MEDICINAL

Existe evidencia aportada por Thu *et al* de que la planta *Rhodiola rosea* produce un efecto inhibitorio de la enzima CYP2C9 (48). Este reporte es importante no solo a nivel mundial sino también a nivel local puesto que *Rhodiola rosea* es una planta medicinal andina conocida comúnmente como “raíz del Ártico” y empleada tradicionalmente por sus propiedades antidepresiva, cardiovascular e inmunológica (4).

Por otro lado, se ha determinado que la hierba de San Juan<sup>2</sup> (*Hypericum perforatum*) induce la actividad de la enzima CYP2C9 (49,50). El mecanismo de acción propuesto de la inducción enzimática consiste en la unión de la hiperforina<sup>3</sup> con un receptor nuclear X de pregnano que estimula la acción enzimática de CYP2C9 y CYP2C19 (51).

---

<sup>2</sup> St John's Worth

<sup>3</sup> Constituyente de la hierba de San Juan



*Echinacea purpurea* y la berberina, un alcaloide extraído de la planta hidrasis<sup>4</sup> (*Hydrastis canadensis*), producen un efecto inhibitorio de la CYP2C9 (49) mientras que el cardo mariano<sup>5</sup> (*Silybum marianum*) y el té verde (*Camellia sinensis*) no producen ningún efecto sobre la enzima CYP2C9 (52,53). Por último, la suplementación con extracto de *Ginkgo biloba* produce una leve inducción de la enzima CYP2C9 (49,54).

Por lo tanto, la administración conjunta de estas plantas medicinales con fenitoína debe ser vigilado por el médico con la finalidad de evitar el posible incremento del efecto farmacológico que pueda conducir a la toxicidad o a una inhibición total o parcial del efecto anticonvulsivo.

## **6.2. INTERACCIÓN FENITOÍNA - NUTRIENTE**

### **Alimentación enteral**

Según la literatura, una de las interacciones más frecuentes es la que se da entre fenitoína y la alimentación enteral. Doak *et al*, reporta en un ensayo controlado aleatorizado desarrollado en voluntarios sanos que la administración conjunta de fenitoína ácida y fenitoína sódica con alimentación enteral no generó variaciones significativas en la biodisponibilidad absoluta de las dos formas de fenitoína (55).

### **Alimentación oral**

En un estudio controlado aleatorizado realizado por Cook *et al* se administraron 100 mg de Dilantin Kapseals (fenitoína) en condiciones de alimentación y ayuno a fin de

---

<sup>4</sup> Goldenseal

<sup>5</sup> Milk thistle



relacionar el efecto de los alimentos sobre la absorción y la biodisponibilidad del medicamento. Los valores de concentración máxima y el grado de absorción fueron similares en las dos situaciones (56). De acuerdo con un reporte de caso realizado por Longe *et al* de un paciente con Síndrome Cerebral Orgánico y trastorno convulsivo, el tratamiento simultáneo con fenitoína y alimentación oral produjo disminución de la concentración plasmática de fenitoína lo cual generó la pérdida de control farmacológico de las convulsiones (57).

Además Melander *et al*, en un estudio cuasi-experimental reportaron que la ingesta simultánea de fenitoína y alimentos incrementó la absorción y por tanto, las concentraciones máximas del fármaco. Esta diferencia apenas alcanzó el límite significativo (58) por lo que no habría riesgo de toxicidad con este tipo de administración conjunta sino al contrario, se favorecería la absorción del medicamento. En efecto, en otra investigación realizada por Martikainen *et al* se sugirió acompañar el tratamiento farmacológico anticonvulsivo con ciertos patrones de alimentación para obtener resultados más efectivos. Tal es el caso de una paciente con diagnóstico de epilepsia mitocondrial relacionada con mutación en el gen POLG. Después de que la paciente no respondiera a la medicación indicada para crisis convulsivas resistentes (combinación de fenitoína, oxcarbazepina y levetiracetam), la adición de la dieta LGIT (Low Glucemic Index Therapy o Terapia de Bajo Índice Glicémico) al tratamiento farmacológico, permitió observar el efecto anticonvulsivos de los medicamentos (59). El beneficio de la ingesta simultánea de alimentos y fenitoína se respalda también con los hallazgos de un estudio cuasi-experimental desarrollado por Velpadian *et al* con voluntarios sanos en el que se investigó el efecto de los alimentos que contienen piperina, un constituyente de la pimienta negra, sobre la farmacocinética de la fenitoína. Se encontró que la piperina aumenta la constante



de absorción sin alterar la concentración total de fenitoína libre excretada en la orina (60).

Contrariamente a los resultados previamente discutidos, Kang *et al* reportó el caso de un paciente con diagnóstico de convulsiones parciales y generalización secundaria. El tratamiento prescrito de fenitoína se había administrado concomitantemente con un producto comercial de jugo de noni (*Morinda citrifolia*), evidenciándose que esta interacción disminuyó la concentración plasmática de fenitoína llevándola hacia niveles subterapéuticos con la consecuente pérdida del efecto anticonvulsivo del medicamento (61). Por este motivo, este tipo de específico de administración conjunta debería evitarse.

### **Calcio y vitamina D**

Existe una relación directa entre la administración de medicamentos anticonvulsivos y la disminución de la concentración sérica de vitamina D (62). Se ha identificado que los pacientes con epilepsia tratados con politerapia anticonvulsiva presentan menor concentración sérica de vitamina D comparados con los que son tratados con monoterapia (63).

En efecto, es ampliamente reconocido que la administración de medicamentos<sup>6</sup> inductores de las enzimas del citocromo P-450 (p.ej. fenitoína) incrementa el metabolismo de la vitamina D, reduciendo la absorción de calcio e incrementando el riesgo de fracturas óseas en comparación con los pacientes epilépticos a los que se

---

<sup>6</sup> Fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina, topiramato >200mg/día, primidona, felbamato



les ha prescrito medicamentos<sup>7</sup> que no inducen la actividad enzimática del citocromo P-450 (p.ej. levetiracetam, valproato) (63–65).

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Espinoza *et al*, se concluyó que la suplementación de calcio y vitamina D en pacientes epilépticos no previene la ocurrencia de fracturas óseas (65). Sin embargo, en una revisión sistemática reciente los autores concluyeron que la suplementación con vitamina D puede tener cierto efecto beneficioso sobre la salud ósea de adultos diagnosticados con epilepsia (66). Considerando este último criterio y sabiendo que la suplementación con colecalciferol no altera la farmacodinética o farmacodinámica de la fenitoína (63), se podría sugerir esta administración conjunta con la finalidad de prevenir potenciales problemas óseos en los pacientes.

### **Ácido fólico y piridoxina**

Hernández *et al* y Reizenstein *et al* indican de que la administración de fenitoína produce disminución de la concentración sérica de ácido fólico (67,68). Este problema terapéutico se puede contrarrestar con la suplementación de ácido fólico (vitamina B9). Berg *et al* demostraron que la suplementación de 1 mg/día de ácido fólico durante 22 días incrementó la concentración sérica de esta vitamina (69). En otro estudio se observaron resultados similares mediante la administración de 5 mg/día de ácido fólico durante 30 días (67). Aunque Berg *et al* reportaron la absorción mejorada de fenitoína asociada a la co-administración de ácido fólico (69), otros estudios han resaltado la ausencia de interacción medicamento–nutriente en esta combinación

---

<sup>7</sup> Valproato, lamotrigina, gabapentina, tiagabina, pregabalina, levetiracetam, topiramato <200mg/día, etosuximida, vigabatrina, acetazolamida, piracetam, clobazam, clonazepam, zonisamida, lacosamida



específica y por tanto, ninguna modificación en el efecto terapéutico del medicamento (67,70). Considerando ambos puntos de vista, por una parte la mejora en la absorción y por tanto, potencial beneficio terapéutico, y por otro lado la probable no afectación del efecto anticonvulsivo, se podría sugerir esta asociación específica con la finalidad de prevenir deficiencias de ácido fólico en los pacientes bajo tratamiento anticonvulsivo así como por el posible beneficio en el tratamiento farmacológico de las crisis epilépticas.

Adicionalmente Chandraseka *et al* han identificado que un gran porcentaje de pacientes con epilepsia tratados con carbamazepina y fenitoína presentan hiperhomocisteinemia (71), la cual se ha asociado con efectos pro-convulsivos en estudios experimentales con animales y en estudios observacionales desarrollados en pacientes con enfermedades cardiovasculares (71,72). Además se ha asociado a la hiperhomocisteinemia con la disminución de las concentraciones séricas de ácido fólico y vitamina B12 (71,73). Efectivamente, la suplementación con ácido fólico disminuye la concentración sérica de homocisteína y aumenta la de esta vitamina (71,73). Aunque una revisión bibliográfica concluyó que el reducir los niveles de homocisteína con suplementación de ácido fólico no brinda efecto preventivo de enfermedades cardiovasculares, recomienda suplementar con vitaminas del complejo B (B6, B9 (ácido fólico) y B12) a los pacientes con epilepsia como medida preventiva ante posibles deficiencias (74). Adicionalmente otro estudio reportó la normalización de la hiperhomocisteinemia alcanzada mediante la suplementación de ácido fólico en pacientes con epilepsia tratados con fenitoína o carbamazepina (73). Así, los criterios previamente discutidos en torno a la acción beneficiosa de la suplementación de esta vitamina en pacientes con epilepsia se suman a su efecto sobre la



hiperhomocisteinemia, incrementando el número de fundamentos científicos por los que podría recomendar la administración conjunta de fenitoína y ácido fólico.

De igual manera, la administración de fenitoína también se ha asociado con la disminución de la concentración sérica de piridoxina (vitamina B6) (75). En efecto, dos reportes de caso indican un posible efecto sinérgico de la piridoxina en politerapias anticonvulsivas dirigidas a pacientes diagnosticados con epilepsia refractaria (76,77). Aunque el mecanismo de acción y los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos de la piridoxina y los medicamentos antiepilépticos no están completamente caracterizados hasta la fecha, en consideración a los potenciales efectos benéficos de esta vitamina en el efecto farmacológico anticonvulsivo, su administración simultánea podría recomendarse conjuntamente con el correspondiente monitoreo de la concentración plasmática de fenitoína.



## 7. CONCLUSIONES

### 7.1. INTERACCIÓN FENITOÍNA - PLANTA MEDICINAL

*Rhodiola rosea*, una planta medicinal andina conocida localmente como “raíz del Ártico”, produce inhibición de la enzima CYP2C9. Por lo tanto, con la administración conjunta existe la posibilidad de que los pacientes con epilepsia tratados con fenitoína presenten concentraciones séricas tóxicas del medicamento así como efectos adversos clínicamente relevantes (Artículo No.234, calidad de la evidencia baja). No obstante, es necesario el diseño y aplicación de ensayos clínicos que evalúen directamente la influencia de *Rhodiola rosea* en este grupo específico de pacientes.

### 7.2. INTERACCIÓN FENITOÍNA - NUTRIENTE

- En referencia a las variaciones en la biodisponibilidad de fenitoína al administrarse simultáneamente con alimentación enteral, los resultados indican ausencia de interacción (Artículo No.94, calidad de la evidencia baja).
- De acuerdo a un ensayo clínico aleatorizado, los macronutrientes parecen no producir alteraciones relevantes en la biodisponibilidad de la fenitoína (Artículo No.238, calidad de la evidencia baja), Sin embargo, existen excepciones como es el reporte de caso enfocado en la “dieta de bajo índice glicémico” (LGIT) que reportó mejora en el efecto farmacológico de la fenitoína de una paciente con epilepsia mitocondrial por mutación del gen POLG (Artículo No.699, calidad de la evidencia muy baja). Así como, un reporte de caso en el cual el sujeto de estudio presentó niveles terapéuticos disminuidos de fenitoína al consumir tres dosis de 240 ml de Ensure durante siete días (Artículo No.547, calidad de la evidencia baja).



- Por otra parte, se reportó absorción mejorada de la fenitoína con la administración simultánea de piperina (Artículo No.566, calidad de la evidencia baja). El jugo comercial de noni disminuye la concentración de fenitoína hasta niveles subterapéuticos (Artículo No.593, calidad de la evidencia moderada) al administrarse simultáneamente.
- La fenitoína al ser un medicamento inductor de las enzimas del citocromo P-450 aumenta el metabolismo de la vitamina D. A pesar de que la información obtenida en el estudio de cohorte retrospectivo incluido en esta revisión bibliográfica indica que la suplementación con calcio y vitamina D no provee un efecto protector ante fracturas óseas en pacientes tratados con fenitoína o carbamazepina (Artículo No.75, calidad de la evidencia baja), una revisión bibliográfica realizada en el 2018 indica que la suplementación con vitamina D aporta un leve beneficio en la salud ósea en pacientes adultos epilépticos tratados con medicamentos antiepilépticos.
- La fenitoína produce disminución de las concentraciones séricas de ácido fólico y el aumento considerable de homocisteína. La suplementación con ácido fólico aumenta la concentración sérica de ácido fólico y reduce la de homocisteína (Artículo No.382, calidad de la evidencia alta). Además, la suplementación con ácido fólico no produce alteraciones en las concentraciones séricas de fenitoína (Artículo No.193, calidad de la evidencia alta). Es posible que la piridoxina tenga un efecto sinérgico en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria tratados con politerapia (Artículo No.808, calidad de la evidencia baja).



## 8. RECOMENDACIONES

- Al ser la fenitoína un medicamento de índice terapéutico estrecho las mínimas alteraciones de los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos pueden resultar en reacciones adversas desfavorables para el paciente (toxicidad o inhiación del efecto farmacológico). Por tal motivo, se recomienda evitar la ingesta simultánea de fenitoína con las siguientes plantas medicinales: *Rhodiola rosea*, *Hypericum perforatum*, *Echinacea purpurea*, *Hydrastis canadensis* y *Ginkgo biloba*.
- En la práctica clínica es común asociar la alimentación enteral y el tratamiento con fenitoína por lo que se recomienda monitorear la concentración plasmática del anticonvulsivo y de ser necesario, ajustar la dosis de fenitoína.
- Aparentemente los macronutrientes no afectan la biodisponibilidad de la fenitoína, sin embargo no se puede generalizar, ya que la alimentación oral mostro inhibición del efecto anticonvulsivo y en otro caso, absorción mejorada, por lo que se debe tener en cuenta el horario de administración del medicamento de manera que se mantenga la concentración plasmática de la fenitoína dentro del índice terapéutico.
- En los casos de epilepsia mitocondrial en los que los pacientes no responden al tratamiento farmacológico se debe considerar la implementación de la “dieta de bajo índice glicémico”, la cual es una variación de la dieta cetogénica.
- La administración conjunta de fenitoína con alimentos con alto contenido de piperina (pimienta negra) incrementa la constante de absorción del anticonvulsivo por lo que su ingesta simultánea requiere ser vigilada clínicamente.
- Debe evitarse la asociación de fenitoína con los alimentos o productos elaborados con la fruta *Morinda citrifolia L.*, ya que parece inhibir el efecto farmacológico del anticonvulsivo.



- La evidencia científica revisada no evidencia un beneficio estadísticamente significativo de la suplementación con vitamina D dirigida a los pacientes con epilepsia. Sin embargo, la administración de vitamina D con fenitoína no representa un riesgo en los procesos farmacocinéticos o farmacodinámicos de este medicamento. Por lo cual, considerando la recomendación del “National Institute for Health and Clinical Excellence” se sugiere realizar pruebas clínicas que evalúen el metabolismo óseo cada 2 a 5 años en adultos tratados con medicamentos antiepilépticos (78). Así mismo, se sugiere a los miembros del equipo de salud referir al paciente con epilepsia a un nutricionista clínico para consejería nutricional especializada relacionada a enfermedades óseas. Finalmente, al no existir interacción entre la vitamina D y la fenitoína así como los posibles beneficios a la salud ósea del paciente, se sugiere este tipo de suplementación como parte importante del tratamiento nutricional en estos casos. Además, se ha determinado la necesidad de desarrollar nuevos estudios en el tema a fin de establecer estrategias basadas en evidencia científica sobre el monitoreo, prevención y tratamiento de enfermedades ósea en pacientes medicados con medicamentos antiepilépticos.
- Las investigaciones incluidas en este estudio evaluaron el efecto de la administración de 1 y 5mg/día de ácido fólico. Un estudio adicional reportó también que inclusive la administración de 0,4 mg/día de ácido fólico es suficiente para disminuir la concentración sérica de homocisteína en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos. En base a esta evidencia científica, la administración conjunta de fenitoína con vitaminas del complejo B (B6, ácido fólico (B9) y B12) puede ser útil en la prevención de posibles deficiencias vitamínicas producidas por el tratamiento con fenitoína así como en la mejora de la absorción



del anticonvulsivo o en la generación de un posible efecto sinérgico con la fenitoína. Por este motivo se recomienda la vigilancia clínica de esta asociación específica y el monitoreo de las concentraciones plasmáticas del anticonvulsivo con la finalidad de identificar, en caso necesario, un ajuste de dosis del medicamento.



## 9. LIMITACIONES

- No fue posible acceder al texto completo de dos artículos científicos considerados como aptos para ser incluidos en esta investigación a través de las bases de datos electrónicas a las que la Universidad de Cuenca está suscrita, lo cual ocasionó la exclusión de estos estudios en el presente trabajo. Se ejecutaron esfuerzos adicionales de contacto con los autores de los dos artículos mencionados a través de correo electrónico con la finalidad de solicitar una copia de sus trabajos, lamentablemente no hubo respuesta a la solicitud presentada.



## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Mestres C, Duran M. Farmacología en Nutrición. Primera. Madrid: Médica Panamericana; 2012. 340 p.
2. Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología Básica y Clínica. Doceava. México, D.F: Mc Graw Hill; 2013. 1097 p.
3. San M, Samano MT. Interacciones alimento/medicamento. Inf Ter Sist Nac Salud. 2011;35(1):3–12.
4. Organismo Andino de Salud. LISTA DE PLANTAS MEDICINALES DE LA SUBREGIÓN ANDINA. Lima: ORAS-CONHU; 2014. 200 p.
5. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica. Doceava. México, D.F: Mc Graw Hill Interamericana; 2012. 2066 p.
6. Velázquez L. Farmacología Básica y Clínica. Dieciochoa. Madrid: Médica Panamericana; 2015. 1404 p.
7. Viruete S. Manual de conocimientos básicos de farmacología. Primera. México, D.F: Profocie; 2015. 178 p.
8. Villafuerte Robles L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Rev Mex ciencias Farm. 2005;42(1):18–36.
9. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH, et al. A Review of Food–Drug Interactions on Oral Drug Absorption. Drugs. 2017;77(17):1833–55.
10. Bushra R, Aslam N, Khan A. Food Drug Interactions. Oman Med J.



2011;26(2):77–83.

11. Reis A, Joaquim J. Drug Interaction With Milk and The Relevance of Acidifying/Alkalizing Nature of Food. 2015.
12. Sahasrabudhe V, Zhu T, Vaz A, Tse S. Drug Metabolism and Drug Interactions: Potential Application to Antituberculosis Drugs. *J Infect Dis.* 2015;211(3):107–14.
13. Welch AA, Mulligan A, Bingham SA, Khaw K. Urine pH is an indicator of dietary acid–base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk population study. *Br J Nutr.* 2008;99(6):1335–43.
14. Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):2895.
15. Cascorbi I. Drug Interactions - principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Aertzblatt Int.* 2012;109(33–34):546–55.
16. Pastó-Cardona L, Masuet-Aumatell C, Bara-Oliván B, Castro-Cels I, Clopés-Estela A, Pàez-Vives F, et al. Estudio de incidencia de los errores de medicación en los procesos de utilización del medicamento: prescripción, transcripción, validación, preparación, dispensación y administración en el ámbito hospitalario. *Farm Hosp.* septiembre de 2009;33(5):257–68.
17. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana. Errores en la medicación: función del farmacéutico. *Rev Cuba Farm.* 2005;39(2):1–1.
18. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-



- drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38(11):504–13.
19. McCabe BJ. Prevention of food-drug interactions with special emphasis on older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7(1):21–6.
  20. Vilar S, Uriarte E, Santana L, Lorberbaum T, Hripcsak G, Friedman C, et al. Similarity-based modeling in large-scale prediction of drug-drug interactions. *Nat Protoc.* 2014;9(9):2147–63.
  21. Nebeker JR, Hoffman JM, Weir CR, Bennett CL, Hurdle JF. High Rates of Adverse Drug Events in a Highly Computerized Hospital. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1111.
  22. Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp.* 2008;32(5):293–7.
  23. Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. Systematic Review of the Incidence and Characteristics of Preventable Adverse Drug Events in Ambulatory Care. *Ann Pharmacother.* 2007;41(9):1411–26.
  24. Heldt T, Loss SH. Drug-nutrient interactions in the intensive care unit: literature review and current recommendations. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013;25(2):162–7.
  25. Szabolcs P, Navis G, de Borst M, von Schacky C, van Orten-Luiten AC, Zhernakova A, et al. Public health relevance of drug–nutrition interactions. *Eur J Nutr.* 2017;56(S2):23–36.
  26. Mohn E, Kern H, Saltzman E, Mitmesser S, McKay D. Evidence of Drug–



- Nutrient Interactions with Chronic Use of Commonly Prescribed Medications: An Update. *Pharmaceutics*. 2018;10(1):36.
27. Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, et al. Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years or Older. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1142–8.
  28. Neuvonen PJ. Interactions with the Absorption of Tetracyclines. *Drugs*. 1976;11(1):45–54.
  29. Escobar L. MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS Y ASPECTOS PRÁCTICOS DE FARMACOCINÉTICA. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(5):605–14.
  30. Mulatinho V, Gomes E, Evaristo P. Epilepsia y Anestesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011;61(2):124–36.
  31. Kuzmanova R, Stefanova I. Basic Mechanisms of Action of the Antiepileptic Drugs. *Acta Medica Bulg*. 2017;44(2):52–8.
  32. Ulbricht C, Chao W, Costa D, Rusie-Seamon E, Weissner W, Woods J. Clinical evidence of herb-drug interactions: a systematic review by the natural standard research collaboration. *Curr Drug Metab*. 2008;9(10):1063–120.
  33. Choi JH, Ko CM. Food and Drug Interactions. *J Lifestyle Med*. 2017;7(1):1–9.
  34. Organización Mundial de la Salud. OMS | Farmacovigilancia [Internet]. OMS. 2015 [citado el 21 de junio de 2018]. Disponible en:  
[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/)



35. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicol Sci.* 2011;122(1):1–6.
36. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for the appropriate use of herbal medicines. Primera. Manila: World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific; 1998. 79 p.
37. México: Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica “Interacciones farmacológicas potenciales en la atención del adulto mayor”. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, editor. Vol. IMSS-688-1. México, D.F; 2010. 18 p.
38. Ministerio de salud y protección social. Mejorar la seguridad en la utilización de medicamentos. paquetes instruccionales. buenas practicas para la seguridad del paciente en la atención en salud [Internet]. 2011 [citado el 21 de junio de 2018]. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/seguridad-en-la-utilizacion-de-medicamentos.pdf>
39. Gálvez C. Descubrimiento de interacciones farmacológicas en MEDLINE con el uso de medidas de centralidad. *Rev Cuba Inf en Ciencias la Salud.* 2016;27(2):154–67.
40. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):131–42.
41. Van Leeuwen R, Swart E, Boom F, Schuitenmaker M, Hugtenburg J. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among ambulatory cancer patients: a prevalence study using an advanced screening method. *BMC*



- Cancer. 2010;10(1):679.
42. Ferreira I, Urrútia G, Alonso P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Española Cardiol*. 2011;64(8):688–96.
  43. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *J Med Libr Assoc*. 2018;106(4):420–31.
  44. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE Handbook*. 2013.
  45. Bossuyt P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ*. 2006;332(7549):1089–92.
  46. Thorn CF, Whirl-Carrillo M, Leeder JS, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: Phenytoin pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(6):466–70.
  47. Greenberg R, Melloni C, Wu H, Gonzalez D, Ku L, Hill KD, et al. Therapeutic index estimation of antiepileptic drugs: A systematic literature review approach. *Clin Neuropharmacol*. 2016;39(5):232–40.
  48. Thu O, Spigset O, Nilsen O, Hellum B. Effect of commercial *Rhodiola rosea* on CYP enzyme activity in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(3):295–300.
  49. Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (part 1). *EXCLI J*. 2014;13:347–91.
  50. Pereira K. Herbal supplements: Widely used, poorly understood. *Plast Surg Nurs*. 2016;36(3):126–30.
  51. Xu H, Williams KM, Liauw WS, Murray M, Day RO, McLachlan AJ. Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and



- pharmacodynamics of gliclazide. *Br J Pharmacol.* 2008;153(7):1579–86.
52. Kawaguchi-Suzuki M, Frye RF, Zhu HJ, Brinda BJ, Chavin KD, Bernstein HJ, et al. The effects of milk thistle (*Silybum marianum*) on human cytochrome P450 activity. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(10):1611–6.
53. Wanwimolruk S, Phopin K, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 2). *EXCLI J.* 2014;13:869–96.
54. Zadoyan G, Rokitta D, Klement S, Dienel A, Hoerr R, Gramatté T, et al. Effect of Ginkgo biloba special extract EGb 761® on human cytochrome P450 activity: A cocktail interaction study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):553–60.
55. Doak KK, Haas CE, Dunnigan KJ, Reiss R a, Reiser JR, Huntress J, et al. Bioavailability of phenytoin acid and phenytoin sodium with enteral feedings. *Pharmacotherapy.* 1998;18(3):637–45.
56. Cook J, Randinitis E, Wilder BJ. Effect of food on the bioavailability of 100-mg Dilantin Kapseals. *Acta Med Scand.* 2001;204(4):291–3.
57. Longe L, Smith O. Phenytoin Interaction with an Oral Feeding Results in Loss of Seizure Control. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36(6):542–4.
58. Melander A, Brante G, Johansson G, Lindberg T, Wählin-Boll E. Influence of food on the absorption of phenytoin in man. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1979;8(4):253–7.
59. Martikainen MH, Päivärinta M, Jääskeläinen S, Majamaa K. Successful treatment of POLG-related mitochondrial epilepsy with antiepileptic drugs and low glycaemic index diet. *Epileptic Disord.* 2012;14(4):438–41.



60. Velpandian T, Jasuja R, Bhardwaj R, Jaiswal J, Gupta S. Piperine in food: Interference in the pharmacokinetics of phenytoin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2001;26(4):241–7.
61. Kang YC, Chen MH, Lai SL. Potentially unsafe herb-drug interactions between a commercial product of noni juice and phenytoin—a case report. *Acta Neurol Taiwan.* 2015;24(2):43–6.
62. Shaikh AS, Guo X, Li Y, Cao L, Liu X, Li P, et al. The Impact of Antiepileptic Drugs on Vitamin Levels in Epileptic Patients. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(8):674–81.
63. Tombini M, Palermo A, Assenza G, Pellegrino G, Benvenga A, Campana C, et al. Calcium metabolism serum markers in adult patients with epilepsy and the effect of vitamin D supplementation on seizure control. *Seizure.* 2018;58:75–81.
64. Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, Grieve AP, Gulliford MC. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: Cohort study using the General Practice Research Database. *Seizure.* 2013;22(1):37–42.
65. Espinosa PS, Perez DL, Abner E, Ryan M. Association of antiepileptic drugs, vitamin D, and calcium supplementation with bone fracture occurrence in epilepsy patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(7):548–51.
66. Fernandez H, Mohammed HT, Patel T. Vitamin D supplementation for bone health in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia.* 2018;59(4):885–96.



67. Hernández R, Fernández M, Miranda G, Suástegui-Román R. Disminución de ácido fólico y alteraciones cognitivas en pacientes con epilepsia tratados con fenitoína o carbamazepina, estudio piloto. *Rev Investig Clin*. 2005;57(4):522–31.
68. Reizenstein P, Lund L. Effect of Anticonvulsive Drugs on Folate Absorption and the Cerebrospinal Folate Pump. *Scand J Haematol*. 1973;11(2):158–65.
69. Berg M, Stumbo P, Chenard C, Fincahm R, Schneider P, Schottelius D. Folic Acid improves Phenytoin Pharmacokinetics. *J Am Diet Assoc*. 1995;95(3):352–6.
70. Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, Stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoin-folic acid interaction. Vol. 29, *Annals of Pharmacotherapy*. 1995. p. 726–35.
71. Chandrasekaran S, Patil S, Suthar R, Attri SV, Sahu JK, Sankhyan N, et al. Hyperhomocysteinaemia in children receiving phenytoin and carbamazepine monotherapy: A cross-sectional observational study. *Arch Dis Child*. 2017;102(4):346–51.
72. Eldeen ON, Abd Eldayem SM, Shatla RH, Omara NA, Elgammal SS. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in serum of epileptic children. *Egypt J Med Hum Genet*. 2012;13(3):275–80.
73. Sharma T, Vardey S, Sitaraman S. Homocysteine Metabolism and Hematological Parameters in Early Stage of Phenytoin Treated Epileptic Children. *Clin Lab*. 2017;63(7–8):1089–97.
74. Belcastro V, Striano P. Antiepileptic drugs, hyperhomocysteinemia and B-vitamins supplementation in patients with epilepsy. Vol. 102, *Epilepsy*



- Research. 2012. p. 1–7.
75. Mintzer S, Skidmore CT, Sperling MR. B-vitamin deficiency in patients treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2012;24(3):341–4.
  76. At G, Thomas S, Sp S, MI W, Sm S, Ch C. Vitamin B6 deficiency : a potent ... [ *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011 ] - PubMed - NCBI Vitamin B6 deficiency : a potential cause of refractory seizures in adults . 2011;(6):21378258.
  77. Chou M, Wang H, Hung P, Sun P, Huang S. Late-onset pyridoxine-dependent seizures: report of two cases. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1995;36(6):434–7.
  78. The National Institute for Health and Clinical Excellence. The Diagnosis and Managment of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care. *Funct Neurol.* 2012;1(4):487–93.
  79. Setia M. Methodology series module 3: Cross-sectional studies. *Indian J Dermatol.* 2016;61(3):261.



## ANEXOS

## Anexo 1. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Base de datos electrónicas de carácter científico	Recopilación de publicaciones de contenido científico-técnico (artículos de revistas científicas) en el área específica de la salud (PubMed y Biblioteca Virtual de Salud BVS) y multidisciplinaria (Scopus), seleccionadas en base a la mayor cantidad de producción científica-técnica	Científico – tecnológica y de investigación	Base de datos en la que se encuentra el artículo científico de interés determinada mediante la aplicación de la ecuación de búsqueda específica.	Escala cualitativa nominal: - PubMed - Scopus - BVS



	de interés recopilada.			
Revista científica indexada	Publicación periódica, indexada, que compila artículos científicos para la difusión de información novedosa de carácter científico en el área de la salud.	Científico – tecnológica y de investigación	Nombre de la revista en la que se publicó el artículo científico de interés.	Escala cualitativa nominal: - Nombre de la revista científica indexada
Año de publicación	Fecha de publicación del artículo de interés en la revista científica indexada	Cronológica	Año de publicación registrado en el artículo científico de interés	Escala cualitativa ordinal: Años 1960 a 2018



Idioma	Sistema de signos que utilizó el autor del artículo para la publicación de su trabajo de investigación en la revista científica indexada	Lingüística	Idioma de publicación del artículo científico de interés	Escala cualitativa nominal: - Inglés -Español
Término MeSH	Vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros científicos.	Científico-tecnológica y de investigación	Términos MeSH registrados en las bases de datos PubMed, Scopus y BVS.	Escala cualitativa nominal: -Términos MeSH relacionados con el tema de interacción farmacológica entre fenitoína y nutrientes/alimentos o plantas medicinales



Evaluación GRADE	Instrumento empleado para evaluar la calidad científica de los estudios primarios de precisión diagnóstica. Complementa el proceso de extracción de datos de una revisión sistemática.	Científico-tecnológica y de investigación	Resultado obtenido de la aplicación del cuestionario GRADE para la evaluación del artículo de interés	Escala cualitativa ordinal: 1. Probabilidad de sesgos a. bajo b. alto c. incierto 2. Probabilidad sobre la aplicabilidad de los resultados a. bajo b. alto c. incierto

**Anexo 2: Ecuación de búsqueda para PubMed**

1	phenytoin [Mesh]
2	epilepsy [Mesh] OR epilep* OR seizure OR aura
3	"food-drug interaction" [Mesh] OR "food drug interaction" OR "food-drug" OR "drug-food" OR "food interaction"
4	"herb-drug interaction"[Mesh] OR "herb drug interaction" OR "herb-drug" OR "drug-herb" OR "plant-drug interaction" OR "plant drug interaction" OR "plant-drug" OR "drug-plant" OR "herbal drug interaction" OR "herbal-drug interaction" OR "herbal-drug" OR "drug-herbal"