

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

NECESIDAD DE LA DETERMINACION DE LA CONCENTRACION
PLASMATICA DE FENOBARBITAL PARA EL MEJOR
TRATAMIENTO DEL SINDROME CONVULSIVO

(Estudio prospectivo realizado en pediatria
Hospital General San Juan de Dios, 1984).

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

SERGIO ESTUARDO MARROQUIN ANDREU

En el Acto de su Investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Noviembre de 1, 1984.

CONTENIDO

- . INTRODUCCION
- I. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA
- II. OBJETIVOS
- V. REVISION BIBLIOGRAFICA
- . MATERIAL Y METODOS
- I. RESULTADOS
- II. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS
- VIII. CONCLUSIONES
- IX. RECOMENDACIONES
- X. RESUMEN
- XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

I. INTRODUCCION

La frecuencia del síndrome convulsivo ha sido estimada en 3.6 por mil (13,20), o sea que, aproximadamente 4 de cada 1,000 niños tiene problema de convulsiones crónicas o recidivantes.

El tratamiento de elección inicial y el más usado en niños es el Fenobarbital, para los tipos mencionados en la literatura; y se debe utilizar hasta que se alcancen los fines terapéuticos, o bien al presentarse valores potencialmente tóxicos, aún sin haber logrado el control de las crisis convulsivas. (3,5,9,14,17,20,23,26,29,38)

Es importante señalar que los pacientes pediátricos no constituyen una población homogénea, desde el punto de vista de la farmacocinética, ya que ellos están en un factor constante de maduración; lo cual afecta el metabolismo de los fármacos anticonvulsivos. De allí la importancia de la medición de la concentración plasmática de Fenobarbital (20,23,29).

El presente trabajo es un estudio prospectivo, el cual se estudiaron 28 pacientes comprendidos entre edades de 2 a 10 años, que se encontraban bajo tratamiento de síndrome convulsivo únicamente con Fenobarbital.

Los propósitos del estudio fueron: a) Determinar si a dosis iguales de Fenobarbital se obtienen concentraciones plasmáticas diferentes del medicamento. b) Asimismo determinar las proporciones entre concentración y dosis que presentaban los pacientes y compararlas con valores que, para los niños, se describen en la literatura extranjera; no se puede comparar con literatura guatemalteca, por no existir estudios en este sentido. c) Además se trató de comprobar si al hacer el cálculo de la concentración plasmática esperada de Fenobarbital por

de la fórmula, se obtienen resultados similares a los reportados por el laboratorio. d) Y por último, demostrar que los pacientes pueden presentar convulsiones, pese a tener una concentración plasmática en un rango terapéutico óptimo o aún superior al mismo.

II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA:

Por ser el Fenobarbital, debido a su precio y disponibilidad, así como sus efectos terapéuticos, el medicamento de elección para el tratamiento del Síndrome Convulsivo en el niño, especialmente para las convulsiones tónico-clónicas, crisis focales, ataques psicomotores y profilaxis de las convulsiones febriles (3,4,7,16,17,21,24,26,34); se estudiará específicamente éste fármaco.

Para el control del Síndrome Convulsivo los valores en la concentración plasmática de Fenobarbital deben estar comprendidos entre 10-30 microgramos (Ug.)/ml. (1,3,4,5,7,10,12,13,16,20,23,24,26,30,31,32,34,38). Por arriba de 40 ug/ml., ya se observan signos y síntomas de intoxicación (1,4,9,12,20).

Está determinado, así mismo, que los valores de proporción entre concentración y dosis están entre 5-7 ug/ml/mg/Kg/ (12).

Aunque ya están conocidos y establecidos los valores de concentración terapéuticos; debido a las diferentes características individuales hay también diferente capacidad de absorción y eliminación del medicamento, en condiciones hepáticas y renales normales. Creemos por ello que la medición de la concentración plasmática de Fenobarbital, por medio de exámenes de laboratorio, facilita el ajuste de la dosis inicial, para controlar las convulsiones minimizando los efectos adversos del fármaco (1,4,7,11,12,17,20,26,29,31,38).

Así mismo se determinarán los valores de proporción entre concentración y dosis del Fenobarbital que se obtienen en nuestro país, comparándolos con los valores establecidos en la literatura.

Con lo anterior se podrá comparar si los valores de concentración plasmática esperados del fármaco coinciden con los resultados obtenidos en el laboratorio clínico. El resultado de los análisis serán indicadores de: Si es imprescindible el análisis de laboratorio para determinar la concentración plasmática del Fenobarbital o si, para tal efecto, es suficiente la utilización del procedimiento de cálculo. En todo caso determinar la concentración plasmática del fármaco es necesario para obtener mayor positividad en la respuesta clínica relativa al control de las convulsiones.

III OBJETIVOS:

- 1- Demostrar que, en un grupo de veintiocho pacientes, se dan diferentes valores de concentración plasmática de Fenobarbital pese a que se les está suministrando las dosis terapéuticas establecidas.
- 2- Determinar los valores de proporción entre concentración y dosis, obtenidas en el estudio y compararla con los valores determinados en la literatura y los cuales se han hecho exclusivamente en referencia a otros países.
- 3- Comprobar si con las concentraciones plasmáticas del Fenobarbital, que tienen los pacientes que serán objeto de estudio, se está logrando un buen control clínico de las convulsiones. (Si presentan o no convulsiones).
- 4- Verificar si el procedimiento de cálculo para la concentración plasmática del Fenobarbital da valores correctos o si es imprescindible hacer esa determinación a través del análisis del laboratorio.

IV REVISION BIBLIOGRAFICA:

Durante muchos años las dosis adecuadas para el tratamiento anticonvulsivo, se basaba sólo por prueba y error, es decir si con la dosis de medicamento que se administraba al paciente, persistían las convulsiones, se aumentaba la dosis, o bien se agregaba otro medicamento. Debido a esto uno de los mayores adelantos, por el beneficio para un mejor progreso de la Farmacología, es el desarrollo de la tecnología para cuantificar las concentraciones de los fármacos en los líquidos biológicos (14, 16, 23, 29).

Los efectos de los agentes terapéuticos son relativos a la concentración de la droga en el sitio de acción, al tiempo en que la concentración es mantenida y a la tasa a la cual los niveles activos son alcanzados (23, 32).

Estos efectos pueden variar debido a diferencias individuales, entre las que están:

A- ABSORCION:

Los neonatos absorben con menor rapidéz los medicamentos, por la vía gastrointestinal que los adultos. Por el contrario los niños mayores absorben con mayor rapidez los fármacos; hasta los 10-14 años de edad, en que se iguala la absorción, con la que presentan los adultos (12, 23, 29).

Además ésta puede estar efectuada por el tipo de vía de administración empleada, siendo la vía oral la más afectada por diversos factores, entre los que se pueden mencionar, tipo de preparado, solubilidad del medicamento, la administración conjunta de otro fármaco (12, 23, 29).

B- METABOLISMO:

Esta depende de la edad, pues se ha comprobado - que los niños tienen un metabolismo mucho más rápido para los medicamentos que los adultos (4,8,13,14,23,29,30,33).

También es afectado por la unión a las proteínas del plasma (13,23,29); y ésta a su vez es influenciada - por enfermedades como la Uremia (23,29), Kwashiorkor (6), casos en que esta disminuida. Así mismo se dan diferencias en la unión a las proteínas, cuando hay comedica---ción, pues existe competencia entre los medicamentos, - por unirse a las proteínas (13,29,32). Además las enzimas microsómicas hepáticas, son inespecíficas y actúan sobre compuestos semejantes, siendo por esto que se produce la interacción medicamentosa (4,11,12,16,29,31,32,33). Por lo tanto cualquier enfermedad hepática juega un papel muy importante en el metabolismo de los diversos fármacos (20,31,32).

Los factores genéticos a su vez desempeñan un factor determinante, en el metabolismo de los medicamentos, de donde se desprende que existen variaciones interindividuales para el ritmo de metabolismo de los fármacos, - de origen genético (4,30,29).

Otro factor influyente en el metabolismo de los medicamentos es el sexo (10,21).

C- ELIMINACION

Por el contrario de lo que suceda en el metabolismo, los niños eliminan con más lentitud los medicamentos que los adultos (4,13,27,30) hasta los 10-14 años en que se alcanza la función del adulto (23,29,30); además las enfermedades renales afectan la eliminación de los diversos fármacos (31,32).

IMPORTANCIA DE LA VIGILANCIA Y DETERMINACION DE LA CONCENTRACION SERICA DE LOS MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVOS.

- 1- Se debe evaluar periódicamente si el paciente está recibiendo la dosis del fármaco, que determinó el médico como adecuada, pues es un método preciso para mantener las concentraciones plasmáticas terapéuticas (1,4,7,11,12,14,17,20,26,29,31,32,38).
- 2- Se produce el efecto terapéutico deseado, sólo por encima de una concentración plasmática específica; así mismo están determinados los valores óptimos a alcanzar para que el tratamiento farmacológico tenga buenos resultados. Por encima de estos valores se espera que el paciente presente efectos secundarios no deseables -del medicamento- (3,5,9,17,20,23,26,29,14,32,38).
- 3- La concentración del medicamento en el agua extracelular se encuentra en equilibrio con la concentración del mismo en el agua plasmática; siendo esta última la que representa la concentración libre del fármaco en el sitio de acción (23,29,32).
- 4- Solamente con la estimación de la concentración sérica del medicamento, individualmente, se puede determinar la dosis adecuada, ya que por la existencia de diferencias individuales en el metabolismo y eliminación del fármaco, debido a factores, entre los que están edad, sexo, interacciones farmacológicas, así como características genéticas, puede suceder que al dar una dosis estandar no se alcancen los efectos terapéuticos deseados (1,2,3,4,7,8,10,12,13,14,17,20,22,23,29,30,33). Además lo anterior explica la gran variedad de concentraciones plasmáticas observadas en los pacientes, al darles las mismas dosis terapéuticas (9,14,23,29).

- 5- Es mucho menor la probabilidad de lograr una concentración plasmática adecuada, con un fármaco específico, que la probabilidad de lograr un efecto terapéutico específico a partir de una concentración sérica dada (9,14,23,29).
- 6- Las determinaciones de los valores de anticonvulsivos en la sangre son útiles en los pacientes - que no están respondiendo al tratamiento (5,12, - 14,16,20,22,24,32); también ayuda para determinar si el paciente está tomando el medicamento (1,5, 12,16,24).
- 7- Con la vigilancia sistemática de las concentraciones séricas de los medicamentos anticonvulsivos, se puede evitar las intoxicaciones, si el paciente está recibiendo una dosis potencialmente tóxicas (1,5,9,12,14,20,22,29,32).
- 8- En todos los fármacos que presentan cinéticas de primer orden o sea cuando el ritmo de depuración es directamente proporcional a la concentración - del fármaco en el sistema; existe una relación directa entre la dosis diaria total y la concentración plasmática que se logra en estado sostenido.

Los medicamentos aportan a la concentración plasmática total de estado sostenido cierto valor denominado PCD el cual puede ser estimado de la siguiente forma; dividiendo la concentración plasmática observada en un paciente dado, entre la dosis diaria total del paciente - (en miligramos del fármaco por Kilogramo de peso corporal).

Proporción entre concentración y dosis	(PCD):	$\frac{\text{concentración plasmática del fármaco}}{\text{ug/ml}}$ $\frac{\text{Dosis diaria total del fármaco en}}{\text{mg/Kg}}$
---	--------	--

Si se utiliza la PCD. es posible calcular la concentración plasmática esperada en estado sostenido con la siguiente fórmula:

Concentración plasmática esperada	:	PCD. x Ingestión diaria total del Fármaco
---	---	--

Se ha establecido la PCD de muchos fármacos, y por esto si conocemos la misma, podremos calcular la concentración plasmática que cabría esperar en el paciente promedio de una población general, basándose en su ingestión diaria total del fármaco (mg/Kg.). (29).

LOS PRINCIPIOS PARA UN BUEN TRATAMIENTO DEL SINDROME CONVULSIVO

- 1- Reducir el número de crisis convulsivas para estimular el funcionamiento del niño a un nivel adecuado a sus posibilidades naturales (11,24,25,38).
- 2- Promover la aceptación del niño en casa y en la comunidad en base a sus facultades (12,24,25,38).
- 3- Seleccionar el fármaco según el tipo de crisis del paciente (11,20,34,38).
- 4- Administrar un sólo medicamento al iniciar el tratamiento (3,12,13,16,17,20,34).
- 5- Es necesario que se diseñe para cada paciente un tratamiento individual, ya que varía la dosis óptima (13,17,26,29,32).
- 6- Establecer el nivel sérico adecuado, mediante la determinación periódica de la concentración sanguínea de anticonvulsivo (10,12,13,9,17,20,26,28,34).

- 7- Agotar las probabilidades terapéuticas del medicamento, antes de cambiar o agregar otra droga - (12,13,16,34,38).
- 8- La dosis debe ser elevada lentamente, para lograr una mejor tolerancia, hasta obtener la respuesta óptima o bien se principien a manifestar signos - de toxicidad (13,17,20).
- 9- Logrado el control de las crisis, mantener el tratamiento por lo menos durante 5 años (34,38).
- 10- Administrar el medicamento diariamente, con horario y no disminuir la dosis bruscamente, pues se puede desencadenar un status epiléptico (13,17,20,38).
- 11- Durante las edades de crecimiento y en la ancianidad, así como durante el embarazo, controlar los niveles séricos al menos una vez al mes (34).

FENOBARBITAL:

Fue el primer agente antiepiléptico orgánico, y - se usó con éste fin por primera vez en el año de 1912; actualmente es de los anticonvulsivos el más usado en el niño, y esto es porque tiene un amplio espectro de actividades, es el menos tóxico de los anticonvulsivos, así como tiene la ventaja de tener un precio muy económico (4,12,13,17,24).

Las propiedades anticonvulsivas del Fenobarbital están basadas en que éste: a) limita la propagación y - difusión de la actividad convulsiva en las crisis, b) eleva el umbral convulsivo.

Lo anterior depende de la potenciación de las vías inhibitorias reclutadas durante la descarga de los focos epilépticos (12,17,20).

ABSORCION, DISTRIBUCION, METABOLISMO Y EXCRECION DEL FENOBARBITAL.

La absorción del Fenobarbital al dar el medicamento por vía oral es buena, absorbiéndose casi en su totalidad; pero la misma ocurre en forma lenta (8,12,17,30,34).

En los recién nacidos se prefiere utilizar el medicamento por vía intramuscular, debido a la forma ineficaz y lenta en que se absorbe el medicamento por vía gastrointestinal; y se debe utilizar en los primeros 6-10 días de nacidos (23). En infantes y niños arriba de 5-7 años de edad el proceso de absorción gastrointestinal es más rápida de lo que es en los adultos (23).

Se conjuga entre un 40-60% a las proteínas del plasma (4,6,12,14,38), en especial a la albúmina, pero - en casos de pacientes con Kwashiorkor se une principalmente a globulinas alfa 1 y alfa 2, y esta disminuida la unión a las proteínas (6). Además la conjugación se puede afectar cuando se da conjuntamente el Fenobarbital con otro medicamento, ya que sucede competencia por la proteína (13).

La concentración en el líquido cefalorraquídeo es - equiparable a la plasmática y la que se encuentra en los tejidos celulares (34), no existiendo diferencias entre - niños y adultos (23,29).

El fenobarbital es metabolizado en el hígado por enzimas microsómicas, siendo el metabolito principal derivado para-hidroxifenilico, el cual es inactivo y se excreta por la orina (4,12,13,17,20,29,34); el metabolismo en los niños es mayor que en los adultos (4,8,13,14,23,29,30,33), sobre todo en el primer año de vida; después de-

crece paulativamente, hasta alcanzar el nivel de los -- adultos entre los 10-14 años (23,29,30).

La vida media debida a los cambios que ocurren en el metabolismo en los niños, es variable y depende de la edad (8,14,23,29,33,34); siendo de 45-104 horas (17,20,23,26,29,38).

El Fenobarbital se excreta por el riñón, por medio de filtración glomerular y resorción tubular (4-12-17), siendo la eliminación más lenta en los niños que en los adultos (4,13,27,29).

DOSIS:

La dosis pediátrica de Fenobarbital es de 3-6 mg/Kg (2,4,7,12,20,24,26,28,27,37,38); tanto para el Síndrome Convulsivo, como para la profilaxis de convulsiones febriles, en 1 ó 2 dosis; pues estudios realizados indican que no hay diferencia significativa entre emplear -- una u otra (8,13).

RANGO TERAPEUTICO DE FENOBARBITAL:

Rango terapéutico es el rango entre la concentración activa mínima y el nivel tóxico, y debe entenderse como los niveles plasmáticos de concentración sérica de una droga asociados a la mejor oportunidad de controlar las convulsiones en el mayor número de pacientes, sin -- producir efectos no deseados del medicamento (23); y ha sido estimado para el Fenobarbital entre 10-30 ug/ml., -- independiente de sexo o edad (1,3,4,5,7,9,10,12,13,16,20,23,24,26,30,31,32,34,38).

Para profilaxis o tratamiento de las convulsiones febriles se establece un valor de 15 ug/ml. (12,18,37).

La proporción entre concentración y dosis para los niños ha sido estimada 5-7 ug/ml/mg/Kg (12).

El Fenobarbital alcanza en promedio de 4-6 horas, casi la totalidad de la concentración plasmática máxima (1,12,23,27,29,34). Pero puede variar hasta 18 horas -- por las características individuales del paciente.

El estado sostenido de concentración sérica del Fenobarbital se alcanza de 7-21 días (1,4,13,14,20,24,28,29,38).

En Canadá durante el año 1976, Davis y colaboradores realizaron un estudio sobre 221 pacientes que estaban bajo tratamiento anticonvulsivo, 138 de los cuales -- estaban recibiendo Fenobarbital. Las muestras sanguíneas fueron tomadas por lo menos seis horas después de haber ingerido el medicamento y todos los pacientes tenían un mínimo de tres semanas de haber iniciado el tratamiento anticonvulsivo. Las muestras sanguíneas se obtuvieron -- por punción venosa y se dejó que coagularan para ser inmediatamente después procesadas.

Los resultados que se obtuvieron para el Fenobarbital fue que dentro del rango terapéutico de 10-30 ug/ml se encontraba el 50% de los pacientes; en tanto que un 25% tenía concentraciones plasmáticas inferiores y el -- 35% restante estaba por encima del rango terapéutico. (9)

Otro estudio realizado por Buchanan y colaboradores, en 1977, sobre 100 pacientes con Síndrome anticonvulsivo reportó que del total de pacientes que recibía -- Fenobarbital, ya sea sólo o con otros medicamentos, el 63.9% estaba comprendido dentro del rango terapéutico; -- variando entre 5-80 ug/ml. De los pacientes que únicamente estaban recibiendo Fenobarbital el 83.33% se encontraba dentro del rango terapéutico y un 16.33% estaba de -- bajo del mismo.

R. Ouyrier en 1982 publicó un trabajo sobre Síndrome convulsivo en neonatos; y en el se observó que a dos equivalentes de Fenobarbital se obtienen diferentes concentraciones plasmáticas del mismo (26).

En 1981 en un trabajo publicado por Suganuma y colaboradores se observó que en un grupo de 64 pacientes pediátricos que estaban recibiendo Fenobarbital en dosis de 0.7 a 13 mg/Kg por día presentaban variación de las concentraciones entre 5.1 y 28 ug/ml. (2)

INTERACCIONES FARMACOLOGICAS:

El Fenobarbital produce aumento del metabolismo - de otras drogas, por estimulación del sistema microsómico hepático, afectando anticoagulantes, analgésicos y tranquilizantes (13,17).

Así mismo se pueden sufrir alteraciones en las concentraciones séricas del Fenobarbital, pues aumentan los valores en presencia de Difenilhidantoína y Acido Valproico (12,33,34); las Benzodiacepinas también aumentan los valores de Fenobarbital; siendo la excepción el Clonazepan (15); pues interfieren en el metabolismo de Fenobarbital.

USOS TERAPEUTICOS ANTICONVULSIVOS:

El Fenobarbital es el tratamiento de elección para el tratamiento de elección del Síndrome convulsivo en el niño en las formas: 1- convulsiones tónico clónicas generalizadas (gran mal); 2- crisis focales; 3- psicomotoras (3,4,7,12,16,17,21,24,26,34). Además para la profilaxis y tratamiento de las convulsiones febriles (12,18,24,25,27,28,37), así como también para el status epileptico (24,34).

TOXICIDAD:

Rara vez se observan signos de toxicidad con concentraciones plasmáticas menores de 30-40 ug/ml. (1,4,9,12,20).

Entre los efectos tóxicos que se mencionan están: Somnolencia, erupción maculopapulosa, ataxia, nistagmo, excitabilidad, irritabilidad, anemia megaloblástica, osteomalacia y fiebre (2,3,7,12,13,16,17,20,24,34).

V MATERIALES Y METODOS:

Se estudió un total de 28 pacientes, que estaban siendo tratados por síndrome convulsivo, en la consulta externa de Neurología, sección pediátrica del Hospital - General San Juan de Dios. Las edades de los niños estaban comprendidas entre 2 y 10 años; tomándose de estas edades debido a la existencia de diferencia de metabolismo del medicamento entre lactantes y niños pre-púberes (23,29).

Todos los pacientes, objeto de estudio, estaban siendo tratados unicamente con Fenobarbital, la razón de esta escogencia fue la de evitar interacciones medicamentosas plasmáticas del medicamento (12,33,34). Para saber las dosis que estaban recibiendo los pacientes, se revisó el historial clínico, determinándose que los niños tenían la misma dosis diaria de 5 mg/Kg/día de Fenobarbital.

Los pacientes, objeto de estudio, debían presentar un buen funcionamiento hepático y renal para ser incluidos en el estudio; tenían B.B.S.S., tiempo de protombina Q.Q.S.S. transaminasa y un examen de orina con resultados normales-; además se seleccionó a los pacientes que tenían un mínimo de 3 semanas de estar bajo tratamiento con Fenobarbital, tomando en consideración que este es el tiempo promedio para alcanzar el estado sostenido de concentración plasmática. (1,4,13,14,20,24,28,29,38)

Las muestras sanguíneas fueron extraídas después de 12 horas de ingeridos los medicamentos; pues dado que los pacientes ingerían una dosis diaria, consideramos - que éste era el término óptimo para la extracción de las muestras. Se extrajo a cada paciente 3 c.c. de sangre venosa; la cual se dejó coagular, para ser procesadas - esas muestras del mismo día, -en el laboratorio privado

del Químico Biólogo Licenciado Carlos Rodas Estrada-, quien determinó las concentraciones plasmáticas de Fenobarbital, por medio del procedimiento espectrofotométrico, en la siguiente forma:

Se trabajó con un fotómetro 4010 Clinicon (International 9 MBH) con una longitud de onda 546nm.

REACTIVOS: 1) Cloroformo
2) Nitrato Mercúrico
3) Indicador Difenilcarbasona
4) Standard de barbitúrico (10 mg/dl.)

Procedimiento:

- 1) Se tomó 0.5 ml. de suero de las muestras sanguíneas.
- 2) Se agregó 10 ml. de cloroformo.
- 3) Se agitaron los tubos, tapados con corchos.
- 4) La solución se filtró con papel-filtro Whatman 40.
- 5) Al filtrado se le agregó 0.5 ml. de nitrato mercúrico.
- 6) Se agitaron posteriormente los tubos tapados con corcho.
- 7) Se filtró nuevamente con papel-filtro Whatman 40.
- 8) Se tomó 5 ml del filtrado y se colocó en un tubo rotulado con el número de muestra.
- 9) Se colocó 5 ml de cloroformo en un tubo blanco, rotulado.
- 10) A cada tubo se le agregó 0.5 ml de reactivo indicador.
- 11) Se dejó a temperatura ambiente durante 2-3 minutos.
- 12) Se leyó la absorvencia de la muestra, contra el blanco como cero.
- 13) Se preparó una curva con standard de 1.0 mg/dl, 2.0 mg/dl, 5 mg/dl, 8 mg/dl y 10.0 mg/dl, preparando diluciones a partir del standard concentrado, trabajando igual que la muestra.

- 14) Se obtuvo el valor de concentración de barbitúrico a partir de la curva obtenida y para la concentración plasmática de Fenobarbital se multiplicó por 1.7.

Los resultados reportados por el laboratorio en mg/dl fueron convertidos a microgramos/mililitro y los resultados se les aplicó aproximación por defecto, para hacerlos numeros enteros.

Se determinó si las dosis que estaban recibiendo los pacientes concordaban con el rango terapéutico optimo, el cual es de 10-30 ug/ml (1,3,4,5,7,8,10,12,13, 16,20,23,24,26,30,31,32,34,38); además se determinó cual porcentaje se encontraba por debajo o encima del rango terapéutico optimo.

Posteriormente se calculó la proporción entre concentración y dosis (PCD), que presentaba cada paciente, utilizando la fórmula:

$$\text{PCD} = \frac{\text{Concentración plasmática del fármaco}}{\text{Dosis diaria total del fármaco en mg/Kg}} \quad (9)$$

La dosis diaria total del fármaco para todos los pacientes fue de 5 mg/Kg.

Los valores calculados de PCD se relacionaron con los valores descritos, para niños, por la literatura, y que son: 5-7 ug/ml/mg/Kg. (12)

Se procedió a calcular la concentración plasmática esperada del fármaco, utilizando las PCD descritas para los niños, con 5,6,7, ug/ml/mg/Kg, respectivamente, por medio de la fórmula: concentración plasmática esperada: PCD x Ingestion diaria del fármaco, obteniendo, respectivamente, para 5 ug/ml/mg/Kg, una concentración plasmática esperada de 25 ug/ml; para 6 ug/ml/mg/Kg la concentración plasmática esperada fue de 30 ug/ml y,

usando un PCD de 7 ug/ml/mg/Kg, la concentración esperada era de 35 ug/ml.

Se hizo un diagrama de dispersión de las concentraciones plasmáticas reportadas por el laboratorio y las concentraciones plasmáticas esperadas; el diagrama demostró que no era posible correlacionarlas, por lo que, únicamente, se procedió a relacionar los resultados obtenidos, con respecto a los miligramos de error, que presentaban, en relación a las concentraciones plasmáticas esperadas.

Se determinó si los pacientes, objeto del estudio, presentaban convulsiones, -pese al tratamiento-; para lo cual se interrogó a la persona responsable del cuidado de cada niño. Con respecto a los pacientes cuyas convulsiones continuaban se relacionó las concentraciones plasmáticas de Fenobarbital que individualmente tenían. Así mismo,, por las características del estudio "descriptivo", se utilizó únicamente medidas de tendencia central (media únicamente) y desviación estandard.

VI RESULTADOS

CUADRO No. 1

CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE FENOBARBITAL EN NIÑOS DE
10 AÑOS. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984.

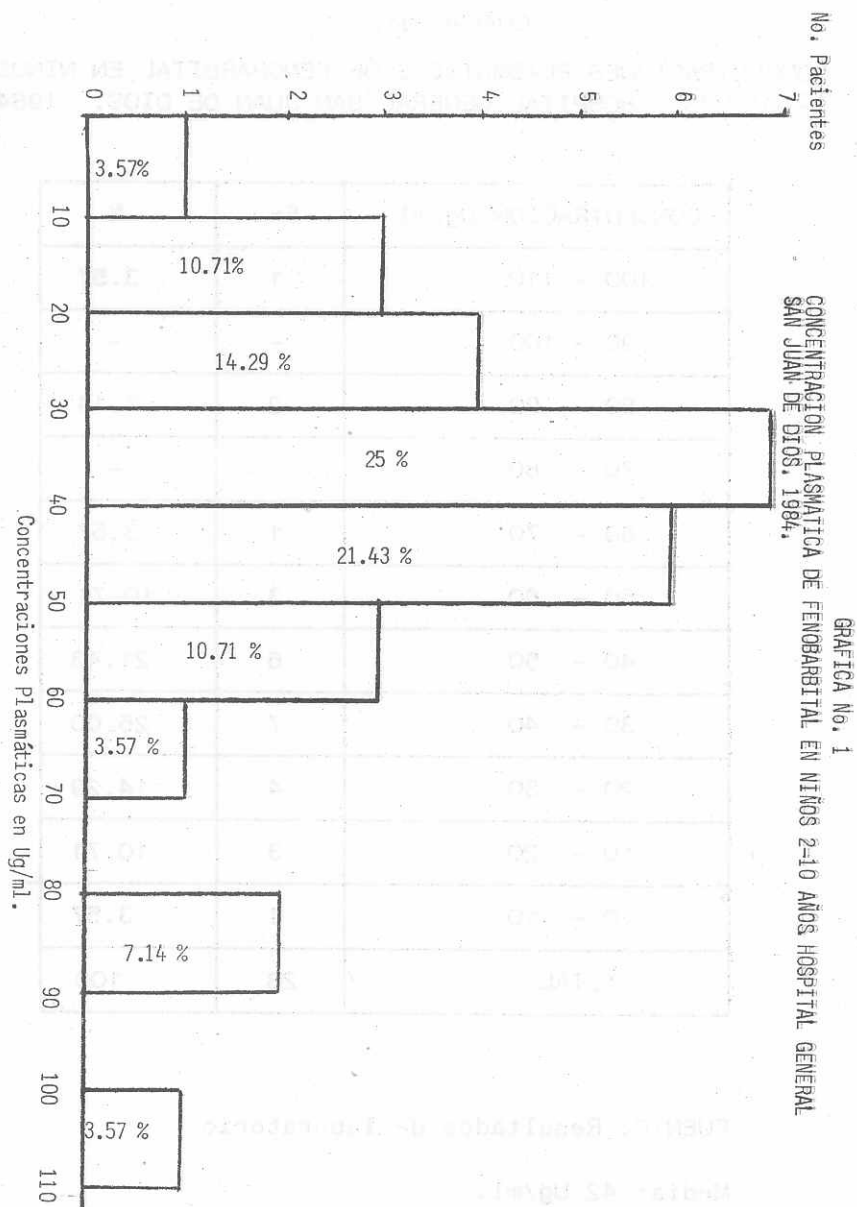
CONCENTRACION Ug/ml	Fx.	%
100 - 110	1	3.57
90 - 100	-	-
80 - 90	2	7.14
70 - 80	-	-
60 - 70	1	3.57
50 - 60	3	10.71
40 - 50	6	21.43
30 - 40	7	25.00
20 - 30	4	14.29
10 - 20	3	10.71
0 - 10	1	3.57
TOTAL	28	100

FUENTE: Resultados de laboratorio

Media: 42 Ug/ml.

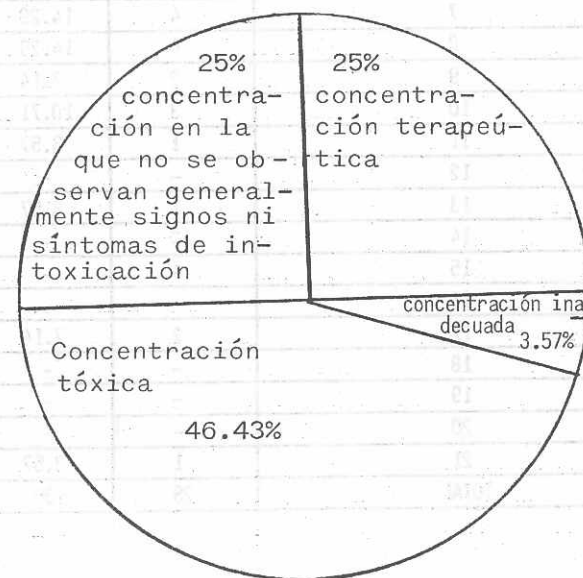
Desviación Estandar: 22 Ug/ml.

FUENTE: Cuadro No. 1



GRAFICA No. 2

ADECUACION DE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE FENO BARBITAL EN NIÑOS DE 2-10 AÑOS. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984.



FUENTE: Cuadro No. 1

CUADRO No. 2

PROPORCION ENTRE CONCENTRACION Y DOSIS DE FENOBARBITAL EN NIÑOS DE 2 - 10 AÑOS. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984.

PCD Ug/ml/mg/Kg.	Fx.	%
1	1	3.57
2	1	3.57
3	-	-
4	4	14.29
5	2	7.14
6	2	7.14
7	4	14.29
8	4	14.29
9	2	7.14
10	3	10.71
11	1	3.57
12	-	-
13	1	3.57
14	-	-
15	-	-
16	-	-
17	2	7.14
18	-	-
19	-	-
20	-	-
21	1	3.57
TOTAL	28	100

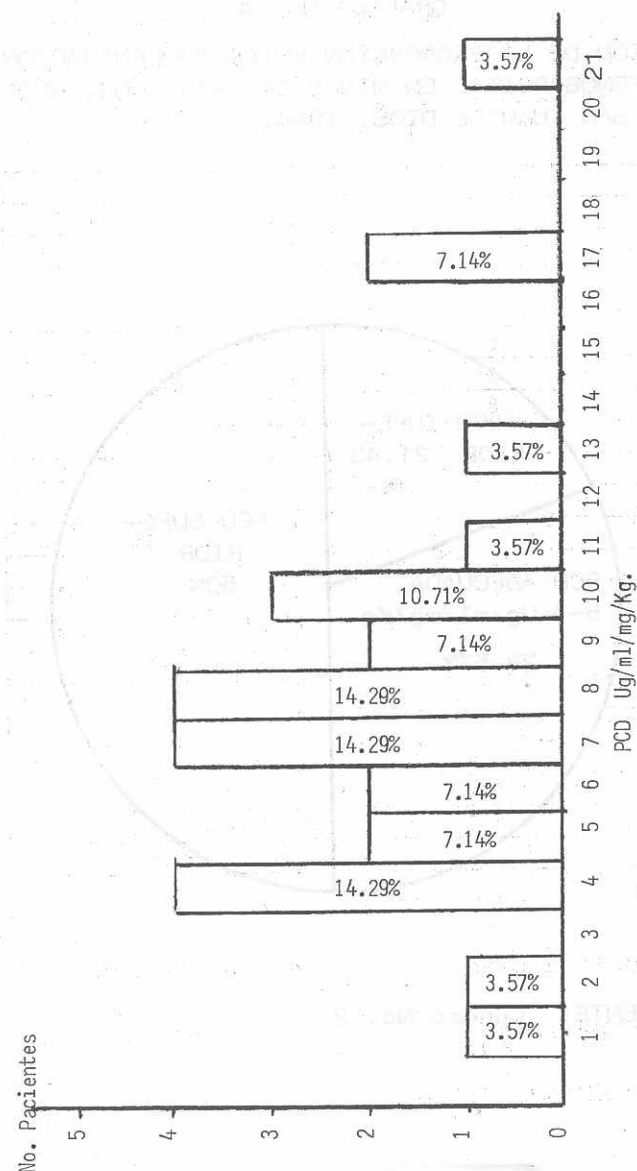
FUENTE: Boleta elaborada por el investigador

MEDIA: 8 Ug/ml/mg/Kg.

DESVIACION ESTANDAR: 4

GRAFICA No. 3

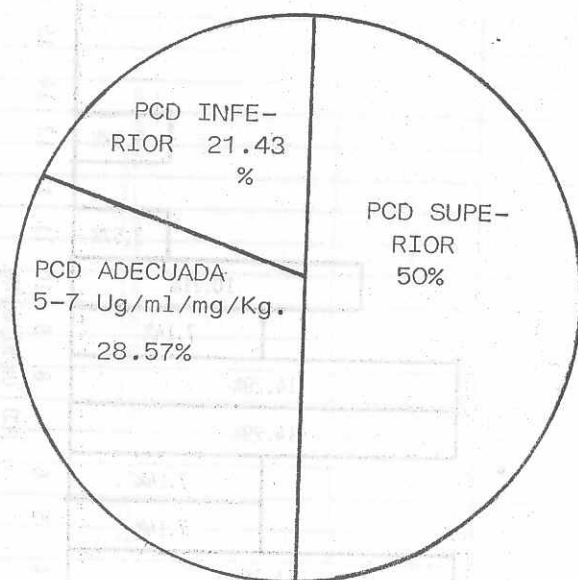
VALORES DE PROPORCION ENTRE CONCENTRACION Y DOSIS DE FENOBARBITAL, Y SU FRECUENCIA EN NIÑOS 2-10 AÑOS. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984.



FUENTE: Cuadro No. 2

GRAFICA No. 4

ADECUACION DE LA PROPORCION ENTRE CONCENTRACION Y DOSIS DE FENOBARBITAL EN NIÑOS DE 2-10 AÑOS. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984.



FUENTE: Cuadro No. 2

CUADRO No. 3

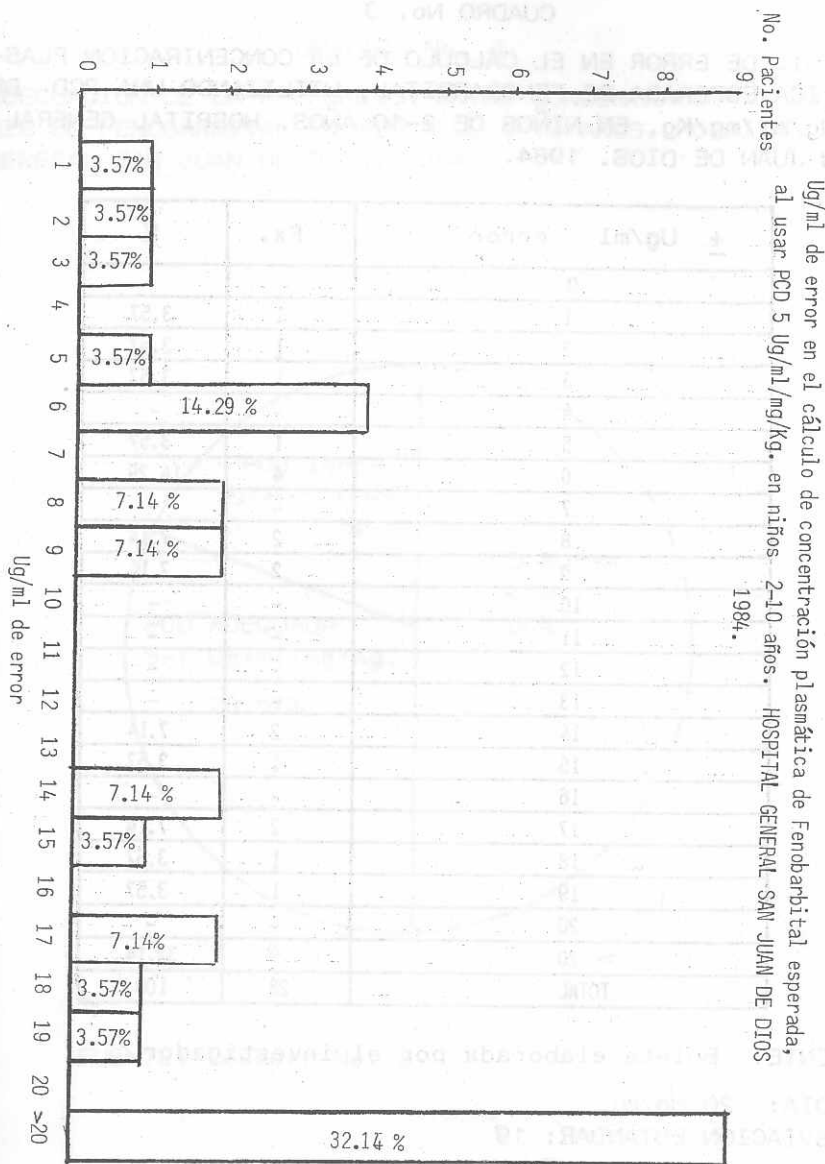
Ug/ml. DE ERROR EN EL CALCULO DE LA CONCENTRACION PLASMATICA ESPERADA DE FENOBARBITAL, UTILIZANDO UNA PCD DE 5 Ug/ml/mg/Kg. EN NIÑOS DE 2-10 AÑOS. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984.

+ Ug/ml	error	Fx.	%
0	-	-	-
1	1	3.57	3.57
2	1	3.57	3.57
3	1	3.57	3.57
4	-	-	-
5	1	3.57	3.57
6	4	14.29	14.29
7	-	-	-
8	2	7.14	7.14
9	2	7.14	7.14
10	-	-	-
11	-	-	-
12	-	-	-
13	-	-	-
14	2	7.14	7.14
15	1	3.57	3.57
16	-	-	-
17	2	7.14	7.14
18	1	3.57	3.57
19	1	3.57	3.57
20	-	-	-
> 20	9	32.14	32.14
TOTAL	28	100	100

FUENTE: Boleta elaborada por el investigador

MEDIA: 20 Ug/ml

DESVIACION ESTANDAR: 19



CUADRO No. 5

CUADRO No. 4

Ug/ml DE ERROR EN EL CALCULO DE LA CONCENTRACION PLASMATICA ESPERADA DE FENOBARBITAL, UTILIZANDO UNA PCD DE 6 Ug/ml/mg/Kg. EN NIÑOS DE 2-10 AÑOS. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984.

+ Ug/ml error	Fx.	%
0	-	-
1	2	7.14
2	-	-
3	1	3.57
4	3	10.71
5	-	-
6	1	3.57
7	-	-
8	2	7.14
9	1	3.57
10	2	7.14
11	2	7.14
12	2	7.14
13	1	3.57
14	-	-
15	-	-
16	-	-
17	1	3.57
18	-	-
19	2	7.14
20	-	-
> 20	8	28.57
TOTAL	28	100

FUENTE: Boleta elaborada por el investigador

MEDIA: 17 Ug/ml.

DESVIACION ESTANDAR: 18

CUADRO No. 5

Ug/ml DE ERROR EN EL CALCULO DE LA CONCENTRACION PLASMATICA ESPERADA DE FENOBARBITAL, UTILIZANDO UNA PCD DE 7 Ug/ml/mg/Kg. EN NIÑOS DE 2-10 AÑOS. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984.

+ Ug/ml error	Fx.	%
0	-	-
1	2	7.14
2	1	3.57
3	1	3.57
4	3	10.71
5	1	3.57
6	-	-
7	2	7.14
8	1	3.57
9	-	-
10	1	3.57
11	1	3.57
12	2	7.14
13	1	3.57
14	1	3.57
15	-	-
16	3	10.71
17	-	-
18	2	7.14
19	-	-
20	-	-
20	6	21.43
TOTAL	28	100

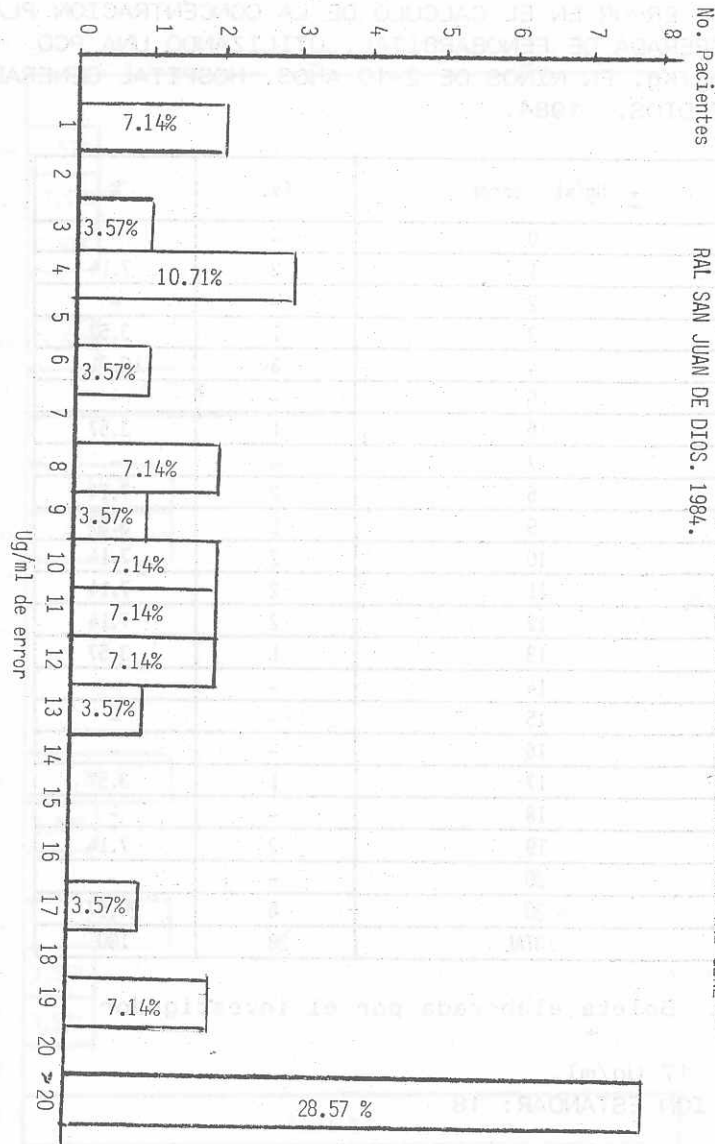
FUENTE: Boleta elaborada por el investigador.

MEDIA: 16 Ug/ml

DESVIACION ESTANDAR: 16

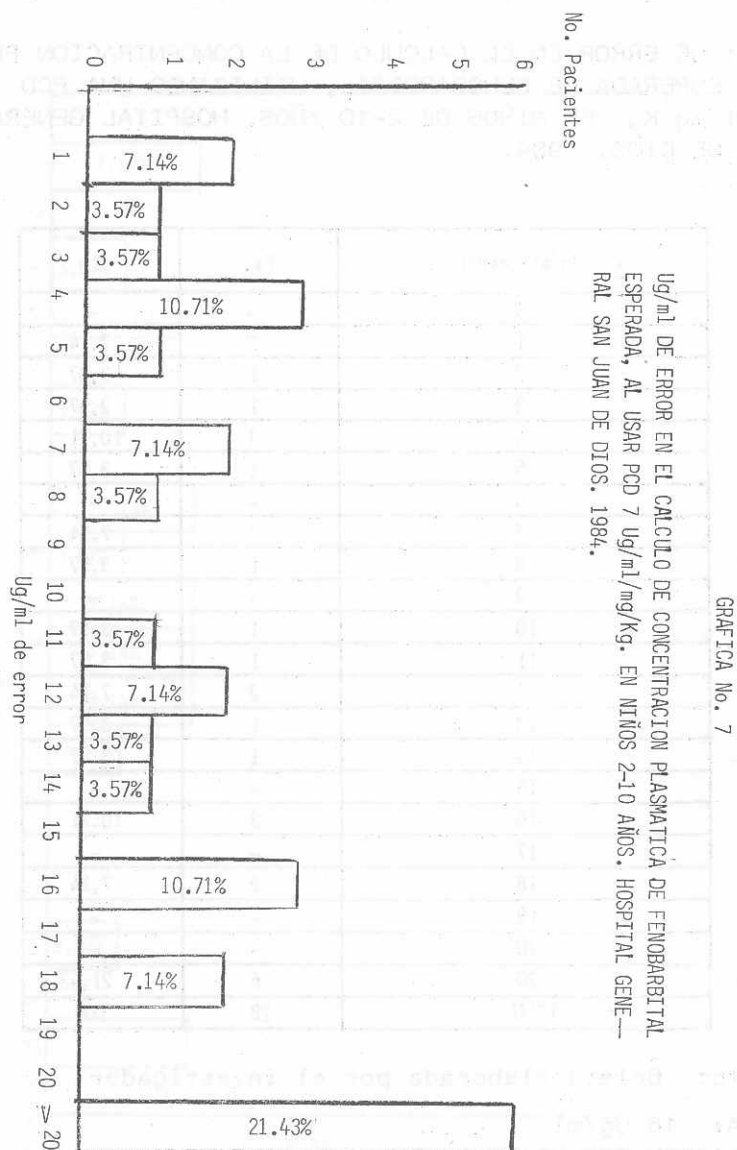
GRAFICA No. 6

Ug/ml DE ERROR EN EL CALCULO DE CONCENTRACION PLASMATICA DE FENOBARBITAL ESPERADA, AL USAR PCD 6 Ug/ml/mg/Kg. EN NIÑOS 2-10 AÑOS. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984.



FUENTE: Cuadro No. 4

FUENTE: Cuadro No. 5



CUADRO No. 6

PORCENTAJES DE LOS PACIENTES CON RESPECTO A LOS Ug/ml DE ERROR EN EL CALCULO DE LA CONCENTRACION PLASMATICA ESPERADA DE FENOBARBITAL, AL UTILIZAR LAS DIFERENTES PCD, EN NIÑOS DE 2-10 AÑOS. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984

± Ug/ml error	PCD		
	5	6	7
%	%	%	%
1 - 5	14.28	21.42	28.56
6 - 10	28.56	21.42	14.28
11 - 15	10.71	17.85	17.85
16 - 20	14.28	10.71	17.85
> - 20	32.14	28.57	21.43
TOTAL	100	100	100

FUENTE: Cuadros 4,5,3

CUADRO No. 7

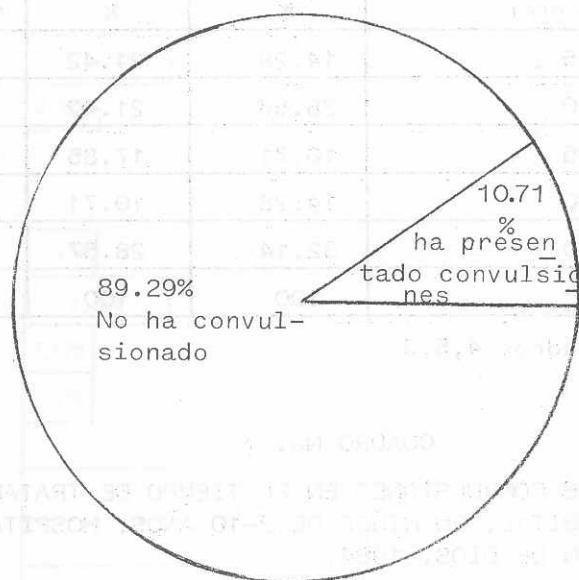
PRESENCIA DE CONVULSIONES EN EL TIEMPO DE TRATAMIENTO -- CON FENOBARBITAL, EN NIÑOS DE 2-10 AÑOS. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984.

	Fx	%
NO HA CONVULSIONADO	25	89.29
HA PRESENTADO CONVULSIONES	3	10.71
TOTAL	28	100

FUENTE: Boleta elaborada por el investigador

GRAFICA No. 8

PRESENCIA DE CONVULSIONES EN EL TIEMPO DE TRATAMIENTO CON FENOBARBITAL EN NIÑOS DE 2-10 AÑOS. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984.



FUENTE: Cuadro No. 7

CUADRO No. 8

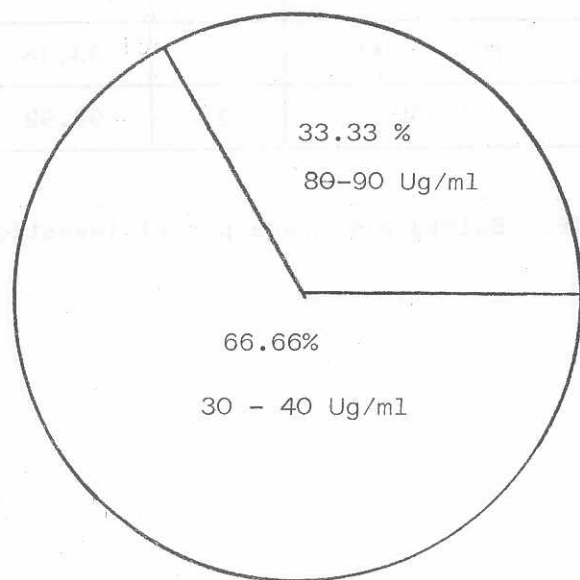
CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE FENOBARBITAL QUE PRESENTAN LOS NIÑOS DE 2 - 10 AÑOS QUE HAN CONVULSIONADO. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. 1984.

Ug/ml	Fx.	%
30 - 40	2	66.66
80 - 90	1	33.33
TOTAL	3	99.99

FUENTE: Boleta elaborada por el investigador

GRAFICA No. 9

CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE FENOBARBITAL EN LOS NIÑOS DE 2-10 AÑOS, QUE HAN PRESENTADO CONVULSIONES DURANTE SU TRATAMIENTO. HOSPITAL GENERAL SAN JUAN - DE DIOS. 1984.



FUENTE: Cuadro No. 8

VII ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS:

Las concentraciones plasmáticas de Fenobarbital - que presentaron los pacientes estudiados fueron las siguientes: entre 0-10 Ug/ml el 3.57%, entre 10-20 Ug/ml se dió en el 10.71%; en los valores 20-30 Ug/ml un 14.29%; en los 30-40 ug/ml un 25%; entre 40-50 Ug/ml el 21.43%; de los 50-60 Ug/ml el 10.71%; de los 60-70 Ug/ml el 3.57%; entre 80-90 Ug/ml el 7.14% y en los valores de 100-110 Ug/ml se encontraba el restante 3.57% (cuadro No. 1 y - gráfica No. 1).

Como se observa en los resultados anteriores, se - obtuvo una gran variedad de concentraciones plasmáticas de Fenobarbital, pese a que en los registros clínicos es - taba indicado que todos los pacientes estaban recibiendo la misma dosis de 5 mg/Kg.

La diversidad de resultados obtenidos puede ser - producto:

- 1- Error cometido por enfermería al tomar el peso de los pacientes, al no calibrar adecuadamente la balanza, anotandose un peso alterado en la papeleta de consulta médica; lo que redundaría que al hacer el médico su cálculo de la dosis total de Fenobarbital, para el niño, fuera incorrecta.
- 2- Otra deficiencia podría ser que el médico realice una aproximación de la dosis que debe recibir el niño a valores que concuerden con las presentaciones del medicamento por las compañías farmacéuticas.
- 3- Error al dar la dosis indicada al niño: ya sea por - falta de un buen plan educacional a las personas encargadas del paciente, para lograr una buena estandarización de los utensilios de medición para dar el medicamento, ó bien que los encargados les den una dosis superior a la recetada.

4- Que los medicamentos anticonvulsivos no tengan realmente los mg/ml indicados en las instrucciones de su presentación.

En lo concerniente a presentación de un rango terapéutico de concentración plasmática de Fenobarbital, - en nuestro estudio únicamente en el 25% de los niños las mismas eran óptimas; en tanto que el 71.43% de las concentraciones plasmáticas eran potencialmente tóxicas o bien tóxicas; esto es indicativo que en nuestra muestra el mayor porcentaje estaba recibiendo una dosis correcta según el médico, de 5 mg/Kg.; pero por nuestros resultados pensamos que estas dosis eran superiores; o sea que debido a alguno o varios de los factores mencionados con anterioridad se tendió a dar a los niños una dosis superior de la calculada. Esto se demuestra porque únicamente el 3.57% tenían una concentración plasmática inferior al rango terapéutico (Cuadro No.1, gráficas No. 1 y 2).

Estos resultados podrían ser efecto de considerar a los pacientes pediátricos como una población homogénea, desde el punto de la farmacocinetica, sin tener en cuenta las variables de absorción, metabolismo y eliminación del fármaco que ocurren en las diversas edades, así como las condiciones físicas individuales; pues de haberse tomado en cuenta esto último las concentraciones plasmáticas hubiesen presentado mayor uniformidad.

En lo relativo a la proporción entre concentración y dosis de Fenobarbital (PCD), se obtuvieron valores entre 1 Ug/ml/mg/Kg y 21 Ug/ml/mg/Kg, con una media de 8 Ug/ml/mg/Kg y una desviación estandar de 4.

En el rango terapéutico referido en la literatura para la PCD. que en los niños, los valores son de 5 - 7 Ug/ml/mg/Kg; se encontró que en el estudio únicamente el 28.57% de los pacientes tenían ese valor, en tanto que el 50% presentaban un valor superior y el otro 21.43% -

presentaban valores inferiores.

Estos valores obtenidos, no pueden ser analizados independientemente ya que se debe tomar en cuenta que - son dependientes de dos variables como son la concentración plasmática de Fenobarbital y la dosis.

Debido a esto en nuestra investigación al obtener concentraciones plasmáticas elevadas tendieron a elevarse por consecuencia las PCD., y si anudado a esto existió además un error en la dosificación como pensamos éste - error las elevó aún más, por lo que no consideramos que sean un buen reflejo de las PCD. en los niños del Hospital General San Juan de Dios, ya que nosotros nos basamos únicamente en las dosis que supuestamente estaban recibiendo los pacientes, es decir las anotadas en los registros clínicos y no se estudió si realmente las dosis correspondían al peso actual de los niños.

Al utilizar la fórmula para concentración plasmática esperada de Fenobarbital, con las diferentes PCD. determinadas para los niños, según se observa en los cuadros 3, 4 y 5 ninguno de los pacientes estudiados presentó el valor determinado en el laboratorio. Por el contrario, todos presentaron entre 1 y más de 20 Ug/ml de error en la estimación.

Para una PCD. de 5 Ug/ml/mg/Kg se obtuvo una media de 20 de error (cuadro No. 3); en tanto que la media al usar una PCD. de 6 Ug/ml/mg/Kg fué de 17 Ug/ml de error (cuadro No. 4). Al usar 7 Ug/ml/mg/Kg la media descendió a 16 Ug/ml de error (cuadro 5); esto es indicativo - de que al usar una mayor PCD disminuye la media de error de Ug/ml.

El cuadro No. 6 y las gráficas 5, 6 y 7 muestran - que al usar una PCD de 5 Ug/ml/mg/Kg se obtuvo en el - -

14.28 de los casos un error entre 1-5 Ug/ml; en tanto al usar la PCD de 6 Ug/ml/Mg/Kg el porcentaje se elevó a un 21.42%. Se dió incremento al usar la PCD de 7 Ug/ml/mg/Kg, ya que se obtuvo un valor de 28.56%.

En el rango de 6-10 Ug/ml de error, sucedió que - al utilizar la PCD de 5 Ug/ml/mg/Kg el porcentaje fué de 28.57%, al usar la PCD con un valor de 6 Ug/ml/mg/Kg ocurrió en el 21.42% y al usar 7 Ug/ml/mg/Kg el porcentaje de casos fué de 14.28%.

De lo anterior se infiere que, en el estudio el 42.84% de los pacientes presentaban entre 1-10 Ug/ml de error al usar la fórmula para concentración plasmática - esperada de Fenobarbital con cualquier valor de PCD referido en la literatura para los niños.

En el grupo de 11-20 Ug/ml de error en el calculo de la concentración plasmática esperada, se dió que en el 24.99% de los pacientes estudiados recaían al usar - una PCD de 5 Ug/ml/mg/Kg; en tanto que el 28.56%, si se empleaba un valor de 6 Ug/ml/mg/Kg quedaba comprendido - en ese valor y, al calcular con una PCD de 7 Ug/ml/mg/Kg el 35% de los pacientes presentaban una diferencia entre 11-20 Ug/ml de error.

Por arriba de 20 Ug/ml de error, al usar una PCD de 5 recayó el 31.14%; con una PCD de 6 el 25.5%; y si la PCD era de 7, un 21.43%; disminuyendo el porcentaje en relación a la elevación de la PCD (cuadro No. 6).

Al analizar los datos obtenidos en nuestro estudio, cuando se utiliza la fórmula para concentración - plasmática esperada del fármaco, y correlacionarlas con las concentraciones plasmáticas de Fenobarbital determinadas por el laboratorio es evidente que no existe ésta correlación.

No se puede determinar en nuestro estudio si realmente la fórmula de concentración plasmática esperada - funciona o no, ya que nosotros utilizamos los valores para PCD en niños descritos en la literatura, pero no hubo estandarización en las dosis que realmente estaban recibiendo los pacientes estudiados; dado que nos basamos - únicamente en el dato de los registros clínicos, y como se ha explicado en parrafos anteriores, y creemos que si los pacientes estuvieran recibiendo realmente la dosis - de 5 mg/Kg se confirma nuestra hipótesis inicial de la - necesidad de determinar las concentraciones plasmáticas de Fenobarbital por medio de laboratorio y en forma - periódica, y lo inexacto de la fórmula para concentración plasmática esperada de los fármacos.

En el estudio del total de pacientes el 89.25% habían cesado en sus convulsiones durante el tratamiento - con Fenobarbital, en tanto el 10.71% presentaban aún convulsiones (cuadro No. 7 y gráfica No. 8), lo cual demuestra un buen control de las convulsiones mediante el empleo del Fenobarbital coincidiendo con lo expuesto en la literatura extranjera, que recomendando casi unánimemente el uso de éste fármaco como el tratamiento inicial del - síndrome convulsivo en el niño, por su efectividad y bajo precio.

De los pacientes estudiados que aún bajo tratamiento con Fenobarbital presentaban convulsiones, todos tenían concentraciones plasmáticas más elevadas que el rango terapéutico: 2 pacientes tenían una concentración - plasmática entre 30-40 Ug/ml; y el otro paciente una concentración de 80-90 Ug/ml.

Es de hacer notar que pese de tener la concentración plasmática del medicamento por encima del rango terapéutico, no hubo cese de las convulsiones, lo cual puede ser indicativo de que las convulsiones que presentan

dichos pacientes no son de los tipos para los cuales es ta indicado el Fenobarbital y se demuestra la importan- cia de la medición de la concentración plasmática de anticonvulsivos, sobre todo en los pacientes en los cuales pese al tratamiento, como fué en nuestro estudio el Feno- barbital, sigan presentando convulsiones, pues como su- cedió con nuestros pacientes se les debe de omitir el Fe- nobarbital y darles tratamiento con otro anticonvulsivo.

VIII CONCLUSIONES:

- 1- En el estudio a una aparente misma dosis, como es- taba escrito en los registros clínicos, de 5 mg/Kg; se obtuvo concentraciones plasmáticas diferentes - de Fenobarbital.
- 2- El no medir las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivos, da como resultado un inadecuado - tratamiento del paciente con síndrome convulsivo; pues se comprobó que, entre los pacientes objeto - de estudio, unicamente la cuarta parte (25%) de - ellos, estaban comprendidos dentro del rango tera- peutico óptimo. El mayor porcentaje de los niños, bajo tratamiento con Fenobarbital, en el presente estudio, tenían valores tóxicos de concentración - plasmática (46.43%). Concentraciones por debajo - del rango terapéutico óptimo del fármaco se obser- vó en un porcentaje mínimo de 3.57%.
- 3- Las PCD, en el estudio, fueron en la mitad de los casos más altas que las descritas para niños en la literatura; pues el 50% estaban por encima de estos valores. Unicamente el 28.57% de los pacientes se encontraban entre 5-7 Ug/ml/mg/Kg y, por debajo de los mismos estaban un 21.42%.
- 4- No hubo correlación entre los valores de concentra- ción plasmática determinada por el laboratorio y los valores estimados por la fórmula para concentra- ción esperada plasmática de Fenobarbital.
- 5- Entre 1-10 microgramos por mililitro de error es - de esperarse en el cálculo de la concentración - plasmática esperada del fármaco ya sea utilizando una PCD de 5, 6 ó 7 Ug/ml/mg/Kg respectivamente en el 43% de los pacientes estudiados.

- 6- El control de las convulsiones en este estudio -
fué adecuado pues el 89.29% de los casos refería
el cese de las mismas.
- 7- En este estudio pese a estar teniendo concentra--
ciones plasmáticas superiores al rango terapéuti--
co el 10.71% presentaban aún convulsiones.

IX RECOMENDACIONES:

- 1- Realizar sistematicamente la medición de la concen--
tración de anticonvulsivos en los niños con trata--
miento para síndrome convulsivo, para evitar que -
los niños esten recibiendo sobre dosis o dosis in--
feriores de los medicamentos.
- 2- No tratar de calcular la concentración plasmática
de anticonvulsivos, por medio de la fórmula para -
la concentración plasmática esperada de los fárma--
cos; sino por el contrario hacer uso de la determi--
nación de la concentración plasmática por medio de
laboratorio.
- 3- Que se monte en los Hospitales Nacionales, el pro--
tocolo de determinación de la concentración plasmá--
tica de anticonvulsivos, especialmente en pediatria;
ya que hasta el momento ésta determinación debe de
realizarse en laboratorios privados, si el médico
realmente quiere saber si los pacientes tienen una
concentración plasmática adecuada del medicamento,
y debido a las condiciones económicas de los pacien--
tes consultantes esto no puede realizarse en forma
sistemática.
- 4- Que se realice un estudio sobre el manejo y trata--
miento que se les esta proporcionando actualmente
a los niños con problema de síndrome convulsivo.
- 5- Que se realice una nueva investigación sobre la -
concentración plasmática de Fenobarbital, pero que
la misma sea realizada con pacientes hospitaliza--
dos, en los cuales si es posible lograr una buena
estandarización de las dosis, y cuyos resultados -
sirvan para reafirmar o bien negar las conclusio--
nes obtenidas en éste trabajo.

X RESUMEN:

Es un estudio prospectivo, descriptivo, en el que se evaluó 28 pacientes de 2-10 años de edad con tratamiento para síndrome convulsivo únicamente con Fenobarbital a razón de 5 mg/Kg/día. Los pacientes tenían funcionamiento hepático y renal normal y tenían 3 semanas como mínimo de tratamiento.

Las concentraciones plasmáticas de Fenobarbital fueron determinadas en un laboratorio privado por medio del procedimiento espectrofotométrico para determinación de barbitúricos.

Se relacionaron las concentraciones plasmáticas con los valores determinados como rango terapéutico óptimo, posteriormente con las concentraciones se calculó la PCD (porción entre concentración y dosis) que presentaban los pacientes en el estudio, y se relacionó con los valores determinados para los niños.

Se calculó la concentración esperada de Fenobarbital y se trató de correlacionar con los resultados de concentración plasmática determinados en el laboratorio. Se estudió si los pacientes presentaban convulsiones, pese a tener tratamiento anticonvulsivo.

De los resultados del estudio se concluyó que dosis iguales de Fenobarbital presentan concentraciones plasmáticas diferentes.

Que el mayor porcentaje de los pacientes tienen una concentración plasmática de Fenobarbital en niveles de toxicidad.

Que las PCD en el estudio son superiores a las determinadas en la literatura; así mismo que no existió

correlación entre los resultados de concentración plasmática determinados en el laboratorio, en relación a las concentraciones esperadas de Fenobarbital usando la fórmula indicada para éste fin.

Además se observó que en nuestro estudio se puede obtener un resultado con un máximo de ± 10 Ug/ml en el 43% de los pacientes al usar la fórmula de concentración plasmática esperada para Fenobarbital.

Y por último que pese a tener concentraciones plasmáticas por encima del rango terapéutico, pueden existir pacientes que aún convulsionen.

XI REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1- Avery, G.S. Drug treatment; principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics. 2. ed. Australia, Adis Press, 1980, 1382p. (pp. 517-520)
- 2- Bacon, C.D. et al. Behavioural effects of phenobarbitone and phenytoin in small children. Arch Dis Child 1981 Nov; 56(11):836-840
- 3- Beeson, P.B. y W. McDermontt. Epilepsias. En su: Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb. 14a. ed. México, Interamericana, 1977. t.1 (pp. 854-867)
- 4- Berman, P.H. Tratamiento de las convulsiones con anticonvulsivos; conceptos actuales. Clínicas - Pediátricas de Norteamérica 1976 Ago; 23(3): 443-459
- 5- Buchanan, N. et al. Serum levels of anticonvulsants and hematological sequelae in black epileptics. S Afr Med J 1977 Apr 17;
- 6- Buchanan, M. et al. The binding of phenobarbitane and phenytoin to kwashiorkor serum S Afr Med J 1977 Sept 17; 52(13):518-521
- 7- Bhushan, V. Convulsions in childhood. Indian Pediatrics 1977 Jun; 14(6):481-485
- 8- Davis, A.G. et al. Once-daily dosing with phenobarbital in children with seizure disorders. Pediatrics 1981 Dec; 68(6):824-827
- 9- Davis, H.L. et al. The necessity of drug monitoring in anticonvulsant drug therapy. Can J Physiol - Pharmacol 1976 Dec; 54(6):850-858

- 10- Eadie, M.J. et al. Factors influencing plasma phenobarbital levels in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1977 Oct; 4(5):541-547
- 11- Gardner, C. Management of the epilepsies and -- other seizures. *Practitioner* 1871 Oct; 225 (1360): 1404-1411
- 12- Goodman, L.S. y S. Gilman. Bases farmacológicas de la terapéutica. 6a.ed. México, Médica Panamericana, 1981. 1412p. (pp. 190-192)
- 13- Hernández, P.J. Tratamiento medicamentosos. En su: *Epilepsia, diagnóstico y tratamiento*. 2a. ed. México, Prensa Médica, 1977. 147p. (pp. 95-125)
- 14- Johannessen, S.L. Drug therapy, monitoring epileptic patients by clinical and pharmacokinetic parameters. In: Van der Keijn, E. *Clinical pharmacology*. Minneapolis, Biomedical Press, 1977. 332p. (pp. 229-237)
- 15- Johannessen, S.I. et al. Lack of effect of clonazepam on serum levels of diphenylhydantoin, phenobarbital, and carbamazepine. *Acta Neurol Scand* 1977 Jun; 55(6):506-511
- 16- Larny, P.M. Childhood convulsions. *S Afr Med J* Nov 17; 56(21):829-832
- 17- Litter, M. Drogas anticonvulsivantes y relajantes musculares centrales. En su: *Farmacología experimental y clínica*. 5a. ed. Buenos Aires, Ateneo, 1977. 1991p. (pp. 338-372)
- 18- López, S. et al. Convulsiones febriles; enfoque terapéutico. *Rev. Chil Pediatr* 1982 Ene; 54(1): 7-10

- 19- Lynch, M.J. et al. Química patológica general. En su: *Métodos de Laboratorio*. 2a. ed. México, Interamericana, 1976. 1522p. (pp. 355-386)
- 20- Menkes, J.H. Trastornos paroxísticos. En su: *Neurología infantil*. 2a. ed. Barcelona, Salvat, 1983. 592p. (pp. 463-497)
- 21- Merrit, H.H. Convulsive disorders. En su: *A text book of neurology*. 6a. ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1979. 961p. (pp. 843-884)
- 22- Modell, W. *Drugs of choice 1978-1979*. St. Louis, Mosby 1978. 824p. (pp. 278-294)
- 23- Morselli, P.L. and A. Barruzzi. Serum levels and pharmacokinetics of anticonvulsants in the management of seizure disorders. In: *Clinical pharmacology and therapeutics, a pediatric perspective*. Minneapolis, Year Book Medical Publish., 1978. 339p. (pp. 89-106)
- 24- Nelson, E.W. Trastornos convulsivos. En su: *Tratado de pediatría*. 7a. ed. México, Salvat, 1980. t.2 (pp. 1439-1453)
- 25- Ogunmekan, A.O. Some practical hints and management of convulsions occurring in infancy and childhood. *Tropical Doctor* 1981 Jan 24; 11(1):29-30
- 26- Ouvrier, R.A. et al. Phenobarbitone dosage in neonatal convulsions. *Arch Dis Child* 1982 May; 57(5):653-657
- 27- Painter, M.J. et al. Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in neonates with seizures. *J Pediatr* 1978 Feb; 92(2):314-319

- 28- Pilgaard, S. et al. Prophylaxis against febrile convulsions with phenobarbital. Acta Paediatr Scand 1981 Jan; 70(1): 67-71
- 29- Pippenger, C.E. Bases y aplicación clínica de la vigilancia de la terapéutica farmacológica. - Clínicas Pediátricas de Norteamérica 1980 Nov; 27 (4):932-960
- 30- Rossi, L. N. et al. Correlation between age and - plasma level dosage ratio for phenobarbital in infants and children. Acta Paediatr Scand 1979 May; 68(3):431-434
- 31- Saavedra, I. et al. Determinación de 5,5 -difetil hidantoína y fenobarbital en plasma, por cromatografía en fase líquida-gaseosa. Rev Med Chile 1978 Mar; 106(3):217-220
- 32- Sjöqvist, F. Clinical use of drug plasma level determinations. Year Book of Drug Therapy 1977: 13-19
- 33- Suganuma, T. et al. The effect of concurrent administration of valproate sodium on phenobarbital plasma concentration dosage ratio in pediatric patients. J Paediatr 1981 Aug; 99(2):314-317
- 34- Vasconcelos, D. et al. Clasificación y tratamiento de las crisis epilépticas, conceptos actuales. Rev Med IMSS 1983 Ene; 21(3):275-286
- 35- Valman, H.B. Convulsions in the older infant. Br Med J 1980 Apr 26; 280(622):1113-1114
- 36- Wintrobe, M.M. et al. Epilepsias. En su: Harrison medicina interna. 8a. ed. México, Prensa Médica, 1979. t.1. (pp. 151-162)

- 37- Wolf, S.M. et al. Long term effect of phenobarbital on cognitive functions in children with febrile convulsions. Pediatrics 1981 Dec; 68(6): 820-823
- 38- Zapata, C.R. et al. Dificultades en el manejo del paciente ambulatorio que convulsiona. Bol Med Hosp Infant Mex 1982 Jul; 39(7):502-506

Eduardo

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:


Dr. Mario A. Figueroa A.
ASESOR. DR. MARIO A. FIGUEROA A.
MEDICO Y CIRUJANO

SATISFECHO:


Dr. Luis F. Meneses Z.

REVISOR -
Dr. Luis F. Meneses
MEDICO Y CIRUJANO

APROBADO:


DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:


Dr. Mario René Moreno Cámara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 22 de Noviembre de 19

Los conceptos expresados en este trabajo
son responsabilidad únicamente del Autor.
(Reglamento de Tesis, Artículo 44).