

27
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**NIVELES SERICOS DE FENOBARBITAL EN PACIENTES
RECIEN NACIDOS CON CRISIS CONVULSIVAS CON
DOS DOSIS DIFERENTES**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A :

CARLOS ALBERTO LEON LOPEZ

**ASESOR : DR. ARMANDO AGUILAR G.
COASESOR QFB JAVIER ROLANDO AMBROSIO H.**

1990



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pag.
RESUMEN.....	1
I. INTRODUCCION.....	2
I. 1. Crisis Convulsivas en Neonatos.....	2
I. 2. Fenobarbital. Antecedentes Generales.....	3
I. 3. Fenobarbital. Biofarmacología.....	4
I. 3. 1. Administración y Absorción.....	4
I. 3. 2. Distribución.....	5
I. 3. 3. Metabolismo.....	5
I. 3. 4. Eliminación.....	6
I. 3. 5. Mecanismos de Acción.....	6
I. 4. Posología.....	7
I. 5. Efectos Colaterales.....	9
II. HIPOTESIS.....	10
III. OBJETIVOS.....	11
IV. MATERIAL Y METODOS.....	12
V. RESULTADOS.....	18
VI. ANALISIS DE RESULTADOS.....	19
VII. DISCUSION DE RESULTADOS.....	28
VIII. CONCLUSIONES.....	33
IX. BIBLIOGRAFIA.....	35

RESUMEN.

Los casos de crisis convulsivas, en neonatos, son tratados en los servicios de Pediatría del Instituto Mexicano del Seguro Social utilizando fenobarbital sodico (FNB). El objetivo del presente trabajo de Tesis fue el de determinar las concentraciones diferentes de FNB sérico, así como de comparar ta las concentraciones obtenidas experimentalmente con aquellas calculadas matemáticamente de acuerdo a la farmacodinámia del FNB.

De 38 casos que se presentaron, se formaron dos grupos. A cada caso le fue determinada la concentración sérica del FNB, los tiempos de cuantificación fueron a las 12, 24, 48 y 72 horas posteriores a la administración de la dosis de carga del FNB.

Los análisis estadísticos de t de Student, P de Pearson y F de Snedecor, mostraron que no existe diferencia significativa entre lo calculado matemáticamente y lo cuantificado en suero. Estos resultados, bajo las condiciones del estudio, indican que la utilización de fórmulas, para el cálculo de la dosis de carga y de mantenimiento en el recién nacido, es un procedimiento adecuado. Asimismo es necesaria la cuantificación sérica del medicamento de forma seriada ya que existen características individuales de los diferentes casos. También, es importante relacionar la concentración del FNB sérico con el estado clínico que guarda en esos momentos el paciente.

I. INTRODUCCION.

I. 1. Crisis Convulsivas en Neonatos.

En el servicio de Neonatología del Hospital General del -- Centro Médico La Raza, así como en los servicios de Pediatría -- de los Hospitales de Zona del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), generalmente se presentan casos de crisis convulsivas. En un estudio en una unidad de cuidados intensivos neonatales hay datos que indican que las frecuencias de crisis convulsivas son de hasta de un 20.1 % (21).

En el tratamiento de las crisis convulsivas en estos pacientes generalmente se utiliza FNB. El uso de tal medicamento, a las dosis aparentemente adecuadas ha presentado problemas y -- principalmente aunque las concentraciones séricas de FNB sean -- altas las crisis convulsivas persisten.

El uso de anticonvulsivantes es uno de los tratamientos -- mas rápidos y eficaces para evitar daños provocados por episodios convulsivos ya que estos daños se dan principalmente a nivel del cerebro inmaduro del paciente neonato y las manifestaciones neurológicas son graves. Se ha reportado un promedio de mortalidad por crisis convulsivas que varía del 16 al 40 % y -- secuelas a largo plazo que varían del 11 al 40 % (26). Hay casos en los cuales se ha reportado una mortalidad hasta de un -- 56 % y secuelas a largo plazo de solo un 4 % (5).

La incidencia de crisis convulsivas en el período neonatal varía de acuerdo a la población estudiada; en un muestreo de recién nacidos se han encontrado rangos que van de 0.2 a un 0.8 % de la población total en estudio (13) y un 20.1 % en estudios -- en unidades de cuidados intensivos para neonatos (21).

Las causas de crisis convulsivas en el recién nacido pue--

den ser enumeradas como siguen: 1) Trastornos metabólicos con hipocalcemia e hipoglicemia (26); 2) Traumatismos craneanos -- (26); 3) Infecciones bacterianas y virales (septicemias, meningitis, etc.) (26); 4) Malformaciones congénitas cerebrales --- (26); 5) Anóxia perinatal (26); 6) Postmadurez (26) y 7) Causas desconocidas (26).

Es posible relacionar la causa y el pronóstico de crisis convulsivas en el neonato ya que en pacientes con hipocalcemia y aquellos con hemorragia subaracnoideá hay un buen pronóstico y estos signos los diferencía de aquellos que presentan anóxia y que no sufren crisis convulsivas (26).

Por diversos estudios efectuados se ha llegado a un acuerdo común de que el medicamento de elección durante las crisis convulsivas en neonatos es el fenobarbital (FNB) (1, 5, 7, 8, 13, 17, 18, 19, 21) ya que presenta características que lo hacen ideal para el tratamiento de dichas crisis.

I. 2. Fenobarbital. Antecedentes Generales.

El fenobarbital (FNB), derivado del ácido barbitúrico (2, 4, 6, trioxohexahidropirimidina) (11, 24) tiene una sustitución en el carbono 5 al cual se le ha adicionado un grupo etilo y - lo cual le confiere su actividad (11, 24): (Fig. 1).

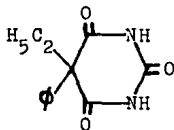


Fig. 1. Estructura Molecular del Fenobarbital.

Su uso como sedante en humanos se inició a principios del siglo XX, siendo Hauptmann en 1912 quien lo empleó por vez primera como anticonvulsivo (24). Las ventajas del empleo del FNB respecto a los bromuros (inicialmente utilizados como anticonvulsivantes) son: 1) Potencia anticonvulsiva selectiva; 2) Control significativo de las crisis convulsivas y 3) La ausencia de sedación a dosis farmacológicas.

I. 3. Fenobarbital. Biofarmacología.

I. 3. 1. Administración y Absorción.

El FNB puede ser administrado por diferentes vías (oral, intravenoso, etc.) siendo la más usual la oral. Con esta vía de administración los sitios primarios de absorción son el estómago e intestino delgado y los secundarios son en menor proporción el intestino grueso. La administración por vía intramuscular permite el que se alcancen concentraciones séricas -- más altas que por la vía oral (14).

Estudios efectuados por Wadell y Butker (28), entre otros, especulan que la unión a proteínas de la membrana mucosa es un factor crítico en la absorción de esta droga, no solo en la mucosa gástrica o del intestino delgado si no en toda la del --- tracto gastrointestinal.

Algunas características que favorecen que el FNB sea fácilmente absorbido son: 1) La forma no ionizada del medicamento y 2) La similitud de su pKa (7.3) al pH plasmático (7.4). - Estas características del FNB permiten su distribución a través de todas las membranas lipídicas del cuerpo (10).

El promedio de absorción del FNB está determinado por --- factores tales como: su solubilidad, su pKa, el pH del medio -

de administración, influencia del estómago lleno o vacío, rapidez de su tránsito intestinal e interacción con membranas mucosas (22).

I. 3. 2. Distribución.

La distribución del FNB depende principalmente de su solubilidad en lípidos y de su grado de unión a tejidos (28).

La solubilidad en lípidos, dependiente del grado de ionización del FNB, permite que la fracción no ionizada alcance todos los tejidos orgánicos por penetración de las membranas celulares, sin embargo, las concentraciones que llegan a nivel cerebral son menores respecto a las de los demás tejidos (22, 28).

Una vez en plasma, un 40 % del FNB es transportado unido a albúmina (la unión es dependiente de la concentración de albúmina e independiente de la concentración del medicamento) y el 60 % restante del medicamento es transportado libremente, lo cual requiere de grandes cambios en la concentración de albúmina para modificar sus niveles séricos (22, 28).

I. 3. 3. Metabolismo.

La vida media en suero del FNB, posterior a su administración, es de 53 a 140 horas en adultos y de 37 a 133 horas en niños. Ha sido demostrado que el FNB y sus metabolitos se encuentran en suero de niños de 7 a 12 días posteriores a su administración por vía oral (28).

El metabolismo del FNB es función exclusiva del hígado -- (14). Al llegar a la célula hepática, el FNB es conjugado con ácido glucurónico y sulfatos: el metabolito principalmente formado es el p-hidroxifenobarbital, el cual es un producto

sin función anticonvulsivante demostrada y además, ausente a nivel cerebral (22). El FNB administrado a pacientes con enfermedades hepáticas, no es metabolizado hasta en un 50 % (1).

I. 3. 4. Eliminación.

La eliminación del FNB se efectúa a nivel renal y su depuración es dependiente del pH urinario y del volumen de orina producida (14), la alcalinización de la orina aumenta su eliminación (mecanismo llamado "Trampa de Iones"), lo cual es de gran utilidad en casos de intoxicación por este medicamento.

En un estudio de depuración corporal total aparente del FNB se obtuvieron resultados de 6.4 ± 2.3 ml/hr/Kg de peso corporal (8).

I. 3. 5. Mecanismos de Acción.

El FNB actúa a todos los niveles; muscular, cardíaco, hepático y cerebral, su utilidad principal esta dada en casos de crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas y en algunos casos de crisis focales en pacientes de todas las edades.

Las hipótesis más aceptadas respecto a los mecanismos de acción del FNB son:

1) Aumento del umbral convulsivo eléctrico y químico a nivel del sistema nervioso lo que produce inhibición de la transmisión de los estímulos. Esta hipótesis ha sido propuesta por los resultados obtenidos en animales de experimentación a los cuales se les provocaron crisis convulsivas experimentales. En estos experimentos se utilizó el FNB y algunos de sus análogos y los efectos observados fueron: una disminución de la actividad de baja frecuencia y aumento de la actividad rápida de bajo voltaje (15-35 Hz), en las ondas cerebrales (3, 4,

11, 26).

2) Incremento de la transmisión eléctrica a nivel de sinápsis e inhibición del potencial de acción, lo cual podría ser un mecanismo mediado por la disminución de la liberación del ácido gama-aminobutírico a nivel de la terminal postsináptica. La presencia de este posible mecanismo ha sido manifestado por resultados de experimentos a nivel de sinapsis en ratas y ratones (2, 6, 23).

3) Por efectos sobre la conductividad del Horg K^+ a nivel de membrana neuronal inhibición de la entrada de Ca^{++} extracelular a través de los canales de Ca^{++} y con la consiguiente despolarización membranal que provoca una disminución en la amplitud del potencial de acción. Este efecto descrito se amplifica cuando el origen del estímulo es anormal como en los casos de disminución de la concentración sérica de varios iones (2).

4) Disminución en un 50 % de la utilización del oxígeno, aumento en el contenido de fosfatos de alta energía (ATP y Fosfocreatina) e inhibición de la glucólisis aeróbica por aumento en la producción de fosfofructocinasa y piruvatocinasa. Estos resultados han sido obtenidos a animales de experimentación sometidos a dosis anestésicas de FNB (6).

I. 4. Posología.

Por las características biofarmacológicas del FNB los pacientes neonatos necesitan dosis de carga mayores y dosis de mantenimiento menores, lo cual favorece una distribución mayor a nivel corporal y a una vida media más larga.

Un cálculo de la vida media del FNB posterior a su administración fué de 59 a 132 horas. El cálculo del volumen de --

distribución no fué obtenido (13). Sin embargo, el volúmen de distribución reportado en otros estudios es de 0.88 a 1.0 litros por kilogramo de peso corporal en los pacientes neonatos (8, 17, 19, 21).

Los calculos de dosis de carga y de mantenimiento pueden ser efectuados considerando los siguientes parámetros (8):

$$DC = (Vd) (Cp)$$

$$DM = (DCT) (Cp) (24 \times 10^{-3})$$

DONDE : DC = Dosis de Carga

Vd = Volúmen de Distribución

Cp = Concentración Plasmática del FNB

DM = Dosis de Mantenimiento

DCT = Depuración Corporal Total

24×10^{-3} = Constante Aplicable al FNB

Con la dosis de carga se busca una concentración que controle las crisis convulsivas y con la dosis de mantenimiento se busca que se mantenga la concentración sin que esta se eleve o disminuya considerablemente.

En estudios efectuados en neonatos con crisis convulsivas se ha obtenido el control de las mismas a diferentes concentraciones mínimas; 10.1 ug/ml (9), 12-20 ug/ml y 16.9 ug/ml (17). Para cada una de estas concentraciones de FNB, hubo casos en los que se tuvo que elevar la concentración del fármaco para controlar las crisis convulsivas, así por ejemplo para 10.1 ug/ml se llegó hasta 30 ug/ml en el 12 % de los casos (9). Cabe mencionar que los tratamientos en neonatos con convulsiones, las concentraciones séricas óptimas de control varían de 16.0

a 30.0 ug/ml (21).

I. 5. Efectos Colaterales.

El único efecto colateral reportado para el FNB en el período neonatal ha sido la depresión del estado de alerta, dicho estado es difícil de separar de los efectos sobre el mismo parámetro que puede tener la enfermedad subyacente.

Como efectos colaterales caracterizados por el empleo del FNB, se han encontrado casos en los cuales si influyen las concentraciones del FNB, por ejemplo: A 30 ug/ml se ha encontrado actividad espontánea deprimida en algunos neonatos (13), en rangos de dosis de 40.0 - 60.0 ug/ml hay alertas y succión adecuadas (20) y a concentraciones de FNB por arriba de 70.0 ug/ml hubo letargia importante en 2 neonatos (19).

II. HIPOTESIS.

En el tratamiento de neonatos con crisis convulsivas es posible calcular las dosis de carga y de mantenimiento mediante el empleo de formulas matemáticas específicas.

III. OBJETIVOS.

1. Cuantificar la concentración de FNB, en suero de neonatos con crisis convulsivas, a diferentes intervalos de tiempo y para dos dosis de carga distintas. Establecer si a cada intervalo de tiempo las concentraciones de FNB sérico para cada dosis son significativamente diferentes.
2. Comparar las concentraciones de FNB sérico, determinadas en cada dosis de carga, con aquellas calculadas matemáticamente y establecer si hay diferencia significativa.
3. Determinar si alguna de las dosis de carga permite el que le sean calculadas matemáticamente sus concentraciones séricas y sus dosis de mantenimiento.

IV. MATERIAL Y METODOS.

El presente trabajo se realizó en la Sección de Bioquímica del Departamento de Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General del Centro Médico La Raza (IMSS), en colaboración con el servicio de Neonatología del mismo Hospital y el servicio de Pediatría del Hospital General de Zona No. 27.

El período que abarco el estudio fué de 8 meses, durante este tiempo se estudiaron pacientes recién nacidos a los que les fue necesario aplicar FNB para el tratamiento de crisis convulsivas que todos ellos presentaban.

IV. 1. Criterios de Inclusión.

Se aplico el estudio a recién nacidos prematuros y de término con crisis convulsivas a quienes se les aplicó FNB para su tratamiento. En la selección de los casos no se consideraron las causas de origen de las crisis convulsivas, pero si se tomo en cuenta que previamente se les hubiera determinado algún problema metabólico.

IV. 2. Criterios de Exclusión.

Se descartaron aquellos casos que durante el estudio se les detecto alguna hepatopatía o que hubieran necesitado de cambio de anticonvulsivante por ineficaz control de las crisis a las dosis de FNB administradas.

IV. 3. Selección de los Grupos y Dosis de FNB para el Tratamiento.

De acuerdo a las formulas matemáticas expuestas en Posología del FNB, se calcularon las dosis de carga y las de mantenimiento para los diferentes grupos.

Grupo I. Este grupo estuvo formado por 30 casos. Al grupo se le administró una dosis de carga de 13 mg/Kg de peso corporal y una dosis de mantenimiento de 2.3 mg/Kg de peso corporal con el fin de obtener concentraciones séricas de FNB de 15.0 μ g/ml de suero. La vía de administración fué intramuscular.

Grupo II. Este grupo estuvo formado por 8 casos. A este grupo se le administró una dosis de carga de 22.0 mg/Kg de peso corporal y una dosis de mantenimiento de 3.8 mg/Kg de peso corporal con el fin de obtener concentraciones séricas de 25.0 μ g/ml de suero. La vía de administración fué intramuscular.

La administración de la dosis de mantenimiento para todos los grupos, fue hecha luego de 12 horas posteriores a la administración de la dosis de carga. La dosis de mantenimiento fue dividida, a su vez, en dos dosis, con la finalidad de que los niveles séricos se acercaran más a las concentraciones deseadas.

IV. 4. Toma de muestras.

Los intervalos de tiempo para la toma de muestras séricas fueron 12, 24, 48 y 72 horas previas a la administración de la dosis de mantenimiento. El volúmen de sangre obtenido por punción cubital comunmente, sin embargo algunas ocasiones se hizo a nivel yugular o femoral, fue de 1 ml . La sangre fué procesada para recuperar el suero luego de permitir la coagulación a

37 °C durante 45 minutos. Las muestras séricas lipémicas y/o hemolizadas fueron descartadas.

IV. 5. Determinación del FNB sérico (Reactivos).

Se utilizó la técnica inmunológica seguida por Rubenstein y col. (26) la cual involucra lo siguiente:

a) Reactivo A (sustrato) anticuerpo EMIT. El reactivo está compuesto de anticuerpos anti FNB producidos en ovejas. Estos anticuerpos anti FNB producidos hacia la mezcla FNB-portador macromolecular (antígeno) les fue acoplado el sustrato enzimático glucosa-6-fosfato (G-6-P). La reconstitución del reactivo sustrato-anticuerpo al ser reconstituido contiene una preparación estandarizada de anticuerpos anti FNB, sustrato enzimático G-6-P, dinucleótido de adeninanicotinamida (NAD) y preservativos en solución al 0.055 M de Tris-HCl a un pH de 5.0 .

b) Reactivo B enzimático EMIT. El reactivo se prepara por acoplamiento químico del FNB a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-P-DH). La reconstitución del reactivo contiene al fármaco marcado con la enzima y preservativos en una solución amortiguadora al 0.055 M de Tris-HCl a pH de 8.0 . Este reactivo ha sido estandarizado para igualar al reactivo A .

c) Solución amortiguadora EMIT-aed. La solución amortiguadora 0.055 M de Tris-HCl a pH de 8.0 contiene un agente tensoactivo.

d) Calibradores de medicamentos antiepilépticos EMIT y control positivo. La técnica contiene seis calibradores EMIT-aed y un control positivo, se proporcionan como preparaciones básicas de sueros liofilizados y contienen las siguientes concentraciones del FNB ($\mu\text{g/ml}$) (cuadro No 1) .

FNB ($\mu\text{g/ml}$)	CALIBRADORES					Control	
	0	1	2	3	4	5	Positivo
	0.0	5.0	10.0	20.0	40.0	80.0	30.0

Cuadro No 1. Concentraciones de los calibradores y los controles para el FNB en la técnica EMIT. - El control 0 contenía los reactivos de reacción - excepto el sustrato (FNB). El control positivo - fue una concentración de FNB previamente determinada por el fabricante y utilizada para corroborar la curva estándar obtenida.

IV. 6. Determinación del FNB sérico (Equipo) .

IV. 6. 1. Instrumentos para manejo de muestras:

a) Pipeteador-Bilutor Syva (modelo 1500) para que a un volumen de muestra de 50 μl se mezclen en 300 μl totales (50 μl de muestra o reactivo más 250 μl de solución amortiguadora) .

b) Espectrofotómetro Gilford Stasar III. Para la lectura de las absorbancias de las muestras se empleó un longitud de onda a 340 nm.

IV. 6. 2. Instrumentos para manejo de datos:

a) Cronómetro-Impresor Syva C-P-1000 EMIT.

IV. 7. Fundamento de la técnica.

La mezcla del reactivo A y el suero provoca que los anti-

cuerpos anti FHB reaccionan con el FHB. Posteriormente al — agregar el FHB-G6PDH (reactivo B), este interacciona con aque- llos sitios reactivos del anticuerpo anti FHB y se manifiesta la actividad enzimática de la G6PDH (reducción del NAD a NADH). La manifestación de la actividad enzimática produce un cambio de absorbancia medible espectrofotométricamente. En la determi- nación del FHB sérico, dado por el suero de los pacientes pre- senta actividad de G6PDH, se utiliza el reactivo A que contie- ne una coenzima NAD de alta especificidad hacia la G6PDH bacte- riana Leucomostoc mesenteroides .

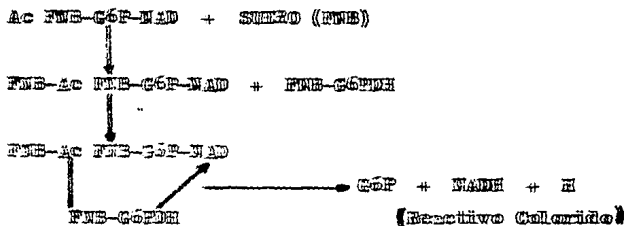


Diagrama de reacciones que se llevan a —
cabo en la cuantificación del FHB sérico
por medio de la técnica EMIT.

IV. 2. Determinación del FHB sérico.

A 50 μ l de la muestra sérica se le agregan 250 μ l de solu- ción amortiguadora. 50 μ l de la dilución anterior de la mues- tra, son diluidos en 250 μ l de solución amortiguadora. A este volumen de la segunda dilución, se le adicionan 50 μ l del meac

tivo A junto con 250 ul de solución amortiguadora y la mezcla del reactivo B (50 ul de reactivo B más 250 ul de solución --- amortiguadora). Al volúmen resultante (900 ul), se le determino su actividad enzimática a 340 nm luego de 30 segundos de --- reacción.

Con el fin de evitar mayores errores en las determinaciones de FNB se elaboro para cada determinación una curva de calibración.

IV. 9. Estadística.

Se aplicaran las pruebas "t de Student" para muestras pareadas y "P de Pearson" en los niveles séricos alcanzados entre los dos grupos de trabajo y análisis de varianza con "F de Snedector" para comparar las medias en los diferentes tipos de determinaciones (15, 16).

V. RESULTADOS.

Los resultados obtenidos de los niveles séricos de FNB se presentan en las siguientes páginas. Se obtuvieron 30 casos -- dentro del grupo de trabajo No. I (tabla No. 1) y 8 casos en -- el grupo de trabajo No. II (tabla No. 2).

También se presentan las gráficas de los niveles séricos obtenidos tanto en el grupo I como en el grupo II y una comparación entre sí.

Por último se tienen los resultados obtenidos de los tratamientos estadísticos por medio de las pruebas "t de Student" "P de Pearson" y "F de Snedector", para poder llevar a cabo el análisis y la discusión de los mismos (tabla No. 3) (15, 16).

VI. ANALISIS DE RESULTADOS.

VI. 1. Estado Clínico.

Los pacientes neonatos del grupo I (tabla No. 1) en general fueron pacientes con edad gestacional por arriba de 36 semanas; 5 de los pacientes presentaron las crisis convulsivas dentro de las 7 primeras horas posteriores al nacimiento y su edad gestacional fué de 40 semanas, el promedio de peso corporal de tales pacientes fué de 3.27 Kg. El peso de los pacientes dentro del grupo I varía principalmente de los 2.5 y 4.0 Kg. , es notorio que los pacientes de peso menor presentaron las crisis convulsivas dentro de las primeras 48 horas posterior a su nacimiento. El 73 % de los pacientes del grupo I era de sexo masculino.

Dentro del grupo II, 4 de los pacientes mostraron (tabla No. 2) una edad gestacional por arriba de las 38 semanas y los restantes presentan una edad gestacional variable. Uno de los pacientes de este grupo II tuvo el peso y la edad gestacional menores y las crisis convulsivas las presento a las 24 horas de haber nacido. El 75 % de los neonatos del grupo II era de sexo masculino.

En ambos grupos, aparte de los datos clínicos mencionados también se obtuvieron los datos clínicos de APGAR y Silverman-Anderson, tales parámetros clínicos se hicieron con la finalidad de tener una evaluación clínica del estado del paciente al nacimiento.

No. Paciente	EDAD		Peso	SEXO
	Gest. (semanas)	Post. Nat. (horas)	Corporal (Kg)	
1	32	48	1.600	M
2	42	24	2.725	M
3	38	120	2.800	M
4	40	7	2.700	F
5	40	16	3.040	F
6	39	72	3.775	M
7	38	1	3.275	M
8	39	48	3.350	F
9	36	21	2.000	F
10	38	72	3.425	M
11	38	24	2.600	M
12	38	24	2.200	M
13	40	5	2.975	M
14	40	16	3.725	M
15	38	48	4.000	M
16	36	144	2.425	M
17	40	120	3.300	M
18	40	72	3.575	M
19	40	5	2.150	M
20	38	17	3.800	F
21	40	120	3.152	M
22	40	72	3.700	M
23	38	24	3.125	M
24	38	72	3.600	M
25	40	96	2.450	F
26	41	168	2.600	M
27	34	144	1.600	F
28	40	3	3.425	M
29	40	2	4.000	M
30	40	30	2.650	F

Tabla No. 1. Datos clínicos de los pacientes del grupo I. La edad gestacional (Gest.) significa el tiempo de gestación del neonato. La edad postnatal (Post. Nat.) es la edad del neonato posterior a su nacimiento y momento en el cual se aplicó el tratamiento. El sexo del paciente está representado por las letras F (sexo femenino) y M (sexo masculino).

No. Paciente	EDAD		Peso Corporal (Kg)	SEXO
	Gest. (semanas)	Post. Nat. (horas)		
1	40	72	3.400	M
2	35	48	1.900	M
3	40	48	3.800	M
4	37	72	2.300	M
5	39	192	2.650	M
6	27	24	0.800	F
7	33	48	1.920	M
8	39	24	2.600	F

Tabla No. 2. Datos clínicos de los pacientes del grupo II. La edad gestacional (Gest.) significa el tiempo de gestación del neonato. La edad postnatal (Post. Nat.) es la edad del neonato posterior a su nacimiento y momento en el cual se aplicó el --tratamiento. El sexo del paciente está representado por las le^{tr}as F (sexo femenino) y M (sexo masculino).

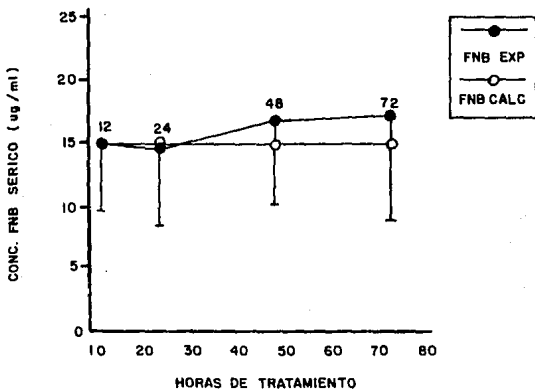
VI. 2. Determinación del FNB sérico.

Analizando la gráfica No. 1 se observa que los resultados obtenidos en las primeras 2 determinaciones (12 y 24 horas) -- son muy cercanas a las calculadas matemáticamente (15 ug/ml) , sin embargo en las dos siguientes (48 y 72 horas) se observa - que los datos obtenidos se encuentran por arriba de los valores calculados. Las desviaciones estandard fueron muy semejantes para los tiempos de cuantificación del FNB sérico.

. Observando la gráfica No. 2 se ve que en la primera determinación (12 horas) hay un incremento de la concentración del FNB por arriba de lo calculado (25 ug/ml), posteriormente en la determinación de las 24 horas la concentración tiene un valor muy cercano a lo calculado; sin embargo, en las determinaciones siguientes (48 y 72 horas) la concentración se presenta incrementada respecto a lo calculado. No hay una gran diferencia entre las desviaciones estandard obtenidas.

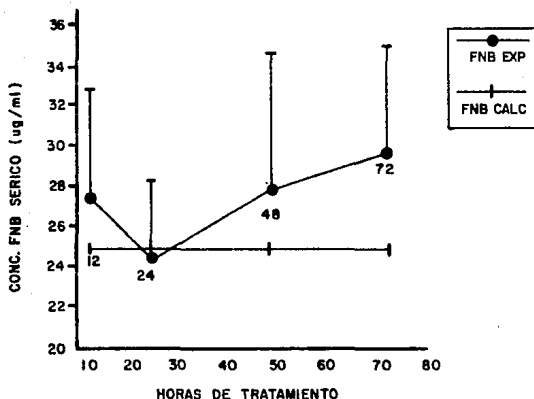
En la gráfica No. 3 se tiene una comparación entre los 2 grupos y se observa que el comportamiento de ambos grupos es - muy semejante, en las primeras determinaciones (12 y 24 horas) se observa una similitud a lo calculado matemáticamente; sin embargo, en las ultimas determinaciones (48 y 72 horas) hubo - un incremento con respecto a lo calculado. Las desviaciones estandard del grupo II son mayores que las del grupo I.

DETERMINACION DE FNB SERICO
GRUPO I



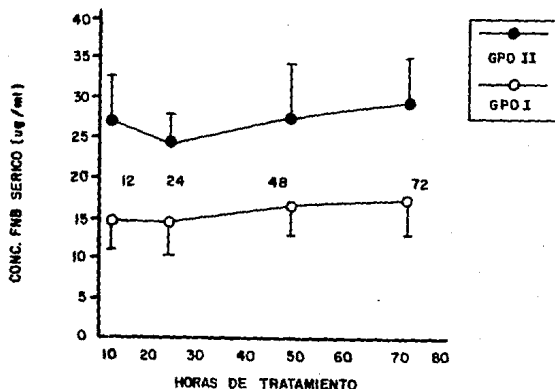
Gráfica No. 1. Determinación de FNB sérico para el grupo I --- (FNB EXP). Se comparan las concentraciones para el FNB, con -- aquellas concentraciones calculadas matemáticamente (FNB CALC). La fórmula utilizada para el cálculo de la concentración del fenobarbital sérico se describe en la parte correspondiente a Posología. Los valores mostrados para cada intervalo de tiempo indicado representan las concentraciones promedio obtenidas. - Las líneas verticales representan la mitad del valor correspondiente a la desviación estándar para cada intervalo de tiempo. Se indican las horas durante el tratamiento en las que se obtuvieron muestras séricas para ser analizadas.

DETERMINACION DE FNB SERICO
GRUPO II



Gráfica No. 2. Determinación de FNB sérico para el grupo II -- (FNB EXP). Se comparan las concentraciones para el FNB, con -- aquellas concentraciones calculadas matemáticamente (FNB CALC). La fórmula utilizada para el cálculo de la concentración del fenobarbital sérico se describe en la parte correspondiente a Posología. Los valores mostrados para cada intervalo de tiempo indicado representan las concentraciones promedio obtenidas. - Las líneas verticales representan la mitad del valor correspondiente a la desviación estándar para cada intervalo de tiempo. Se indican las horas durante el tratamiento en las que se obtuvieron muestras séricas para ser analizadas.

DETERMINACION DE FNB SERICO
COMPARACION DE DOSIS



Gráfica No. 3. Comparación de las determinaciones de concentración de FNB sérico para el grupo I (GPO I) y el grupo II (GPO II). Los valores mostrados para cada intervalo de tiempo indicado representan las concentraciones promedio obtenidas. Las líneas verticales representan la mitad del valor correspondiente a la desviación estándar para cada intervalo de tiempo. Se indican las horas durante el tratamiento en las que se obtuvieron muestras séricas para ser analizadas. Al GPO I se le administró 13.0 mg/Kg de peso corporal de FNB como dosis de carga y 2.3 mg/Kg como dosis de mantenimiento. Al GPO II se le administró 22.0 mg/Kg de peso corporal de FNB como dosis de carga y 3.8 mg/Kg como dosis de mantenimiento.

VI. 3. Análisis Estadístico.

Como se puede observar en los resultados obtenidos estadísticamente (tabla No. 3), estos corroboran los análisis hechos con las gráficas, ya que, en la evaluación "t de Student" del grupo I las dos primeras determinaciones (12 y 24 horas) - no hay diferencia significativa. Las dos últimas determinaciones (48 y 72 horas) presentan diferencia significativa con respecto al valor obtenido en tablas. En los resultados "t de Student" del grupo II sólo se presenta diferencia significativa - en la última determinación (72 horas). Con respecto al análisis "P de Pearson" los valores de las determinaciones del FNB sérico son muy semejantes a lo obtenido por "t de Student", - presentando en el grupo I diferencia significativa en las dos últimas determinaciones (48 y 72 horas) y en el grupo II una diferencia significativa en la última determinación (72 horas). Con respecto a los resultados obtenidos en el estudio "F de Snedecor", se observó que los valores de las determinaciones para el grupo I y el grupo II no presentan diferencia significativa.

Horas	"t de Student"				"P de Pearson"		
	Gpo. I		Gpo. II		Gpo. I	Gpo. II	
	Calc.	Tablas	Calc.	Tablas	Calc.	Calc.	Tablas
12	0.00	2.045	1.17	2.36	0.00	1.24	1.96
24	0.22	2.045	0.42	2.36	0.22	0.44	1.96
48	2.89	2.045	1.13	2.36	2.92	1.19	1.96
72	2.92	2.045	2.41	2.36	2.98	2.56	1.96

"F de Snedector"

Gpo. I		Gpo. II	
Calc.	Tablas	Calc.	Tablas
3.67	3.95	1.21	4.57

Tabla No. 3. Datos obtenidos en el tratamiento estadístico de las determinaciones de FNB sérico (Calc.), en comparación con los reportados en tablas. Se indican las horas de cada determinación así como cada uno de los grupos (Gpo. I y Gpo. II). Para los estudios "t de Student" y "P de Pearson" se utilizó un grado de significancia del 95 % y - en el caso del estudio "F de Snedector" se utilizó un grado de significancia del 99 %.

VII. DISCUSION DE RESULTADOS.

VII. 1. Estado Clínico.

Se puede decir que la mayoría de los pacientes que ingresaron dentro del grupo I son neonatos que presentan una postmadurez ya que su edad gestacional esta por arriba de las 36 - semanas que es el tiempo normal de gestación, esto implica que el peso de los pacientes estudiados no esta muy por debajo de lo normal e inclusive unos son de un peso mayor. Además con los datos de 5 de los pacientes nos indican que con una mayor edad gestacional presentan las crisis convulsivas en menos tiempo después de haber nacido. También observamos que el peso influye para que las crisis convulsivas se presenten, ya que aquellos pacientes que presentaron un menor peso tuvieron las crisis dentro de las primeras 48 horas. En cuanto al sexo de los pacientes se ve que el sexo masculino es el de mayor frecuencia esto nos hace suponer al menos para el estudio presente que los neonatos de este sexo pueden presentar una mayor susceptibilidad a las crisis convulsivas.

Al igual que en el grupo I en el grupo II se ve que persiste el hecho de que son pacientes que presentan post madurez; sin embargo, observamos un caso en particular el cual es un neonato con edad gestacional de 27 semanas, de peso bajo, lo que podría indicar un desarrollo fisiológico incompleto y que a su vez ello pudo favorecer la presencia de crisis convulsivas. Al igual que el grupo I la mayor parte de los pacientes - fué de sexo masculino.

Se puede decir que para poder completar los datos clínicos es importante destacar que se requiere conocer el diagnóstico de la enfermedad para cada caso, esto con el fin de cono-

cer el posible origen de las crisis convulsivas. Con los datos clínicos presentes (edad gestacional, edad post natal y peso) solo se puede decir que en la mayoría de los casos, estas crisis se presentan en la etapa de post madurez y ello podría ser una de las causas principales que da origen a las crisis convulsivas.

Con respecto a la cantidad de pacientes en cada grupo se observa que el mayor número esta dentro del grupo I, en el cual la dosis de carga y de mantenimiento son menores que las administradas en el grupo II, la diferencia del número de pacientes se debio a la desconfianza para administrar el FNB a una dosis mayor a la usualmente administrada.

VII. 2. Determinación de FNB sérico.

Con respecto a la determinación del FNB, se observa que en el grupo I se obtuvieron resultados muy parecidos en las dos primeras determinaciones a los calculados matemáticamente, pero en las dos siguientes los valores se incrementan. El estudio estadístico de los resultados indica que los valores de "t de Student" obtenidos para las 48 y 72 horas fueron de 2.89 y 2.92 respectivamente y que comparados con el valor de tablas (2.045 a un 95 % de grado de significancia) los datos tienen una diferencia significativa. Estos resultados de "t de Student" son similares a los obtenidos en el estudio "P de Pearson".

En el caso del grupo II las concentraciones séricas presentan un incremento inicial respecto a lo calculado matemáticamente, aunque posteriormente las concentraciones se igualan. Las concentraciones determinadas a las 48 y 72 horas vuelven a mostrar un alza respecto a lo calculado matemáticamente. El --

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

comportamiento de las concentraciones respecto a lo calculado matemáticamente es semejante al del grupo I; sin embargo, el estudio estadístico indica que únicamente las determinaciones hechas a las 72 horas tienen diferencia significativa. Los resultados obtenidos para "t de Student" fueron de 2.41 de valor calculado y 2.36 de valor de tablas, para "P de Pearson" fue 2.56 el calculado y 1.96 de tablas. Ambos estudios estadísticos se hicieron con un 95 % de grado de significancia.

Se puede observar que las concentraciones de FNB sérico son similares a las calculadas matemáticamente durante las dos primeras determinaciones en ambos grupos. En las determinaciones de 48 y 72 horas las concentraciones se incrementan y ello tal vez se deba a que la dosis de mantenimiento este alta y por lo tanto, si se desea que se mantengan las concentraciones calculadas matemáticamente la dosis de mantenimiento debe ser menor. Es posible que exista acumulación del FNB en el suero por factores tales como: el gardo de eliminación a través del riñon o una incapacidad fisiologica diferente que ayude a eliminar el fármaco. (13, 17).

Dado que los resultados estadísticos "t de Student" y "P de Pearson" no siempre son confiables, por los errores implícitos (16), se realizó el estudio estadístico "F de Snedector"; este análisis indicó que no existe variación significativa entre las concentraciones de todas las determinaciones, ya que los resultados obtenidos fueron de 3.67 (valor calculado) y de 3.95 (valor de tablas) para el grupo I y de 1.21 (valor calculado) y 4.57 (valor de tablas) para el grupo II. En ambos casos se hizo el análisis con un 99 % de grado de significancia. El análisis indica que no hay diferencia significativa entre las diferentes determinaciones de cada grupo y por lo tanto —

las concentraciones de FNB sérico se encuentran dentro de lo calculado matemáticamente.

El que las desviaciones estándar (obtenidas para ambos grupos) sean de valor alto, en comparación con el valor promedio puede deberse a que los pacientes neonatos estudiados no tuvieron condiciones fisiológicas similares (tales como edad gestacional, edad post natal y peso) y además, que los pacientes no presentaron el mismo diagnóstico para el origen de las crisis convulsivas. Posiblemente si los grupos hubieran sido homogéneos fisiológicamente las diferencias se hubieran reducido.

Las determinaciones de la concentración de FNB sérico, para ambos grupos y posterior a las 48 horas indicaron que las concentraciones del medicamento iban en incremento; varios estudios hechos en pacientes neonatos con crisis convulsivas se han hecho hasta 120 horas posteriores a la administración del FNB, en estos estudios se vió que posterior a una semana existía un decremento a nivel sérico del medicamento (17). Por lo tanto se sugiere ampliar el número de determinaciones hasta tiempos de más de una semana posterior a la administración del FNB dado que bajo condiciones normales en sujetos normales la vida media del FNB sérico es de 59 - 182 horas (13). Es importante el destacar que existe la posibilidad de que la dosis de mantenimiento no sea la idónea en el tratamiento en estudio y el que las concentraciones de FNB sérico se incrementen se debería a que los valores de depuración corporal para los sujetos estudiados anteriormente son diferentes de los del presente estudio. (8).

Por todo lo visto con el presente trabajo de Tesis varias opciones quedan abiertas al estudio del FNB en el tratamiento

de crisis convulsivas en neonatos.

a) Definir el tiempo en que se alcanzan los niveles terapéuticos del uso del FNB en las crisis convulsivas de neonatos.

b) Definir la toxicidad del FNB en el recién nacido que ha sido tratado en contra de sus crisis convulsivas.

c) Diferenciar el efecto del FNB sobre lo manifestado por la enfermedad del paciente neonato.

VIII. CONCLUSIONES.

La obtención de las concentraciones séricas del FNB fué - parcialmente satisfactoria, dado que de las concentraciones de terminadas en el grupo I en dos de ellas hubo diferencia significativa (por "t de Student" y "P de Pearson") y en el grupo - II una de las determinaciones (a las 72 horas) presento diferencia significativa. Sin embargo, por el análisis de varianza con la prueba "F de Snedector" dichas determinaciones no presentan diferencia significativa entre lo calculado y lo tabulado. Si se considera lo anterior las determinaciones séricas -- del FNB son muy semejantes a las calculadas matemáticamente.

Es necesario contar con datos de la depuración corporal - total en pacientes mexicanos, ya que es un factor muy importante en el cálculo de la dosis de mantenimiento. Es posible que si no se consideran estos valores las dosis de mantenimiento - no seran las adecuadas y ello pueda provocar que las concentra ciones séricas del FNB se eleven luego de algún tiempo posterior a la administración del fármaco.

Con el análisis de los resultados obtenidos y con el estudio estadístico se puede afirmar que el tratamiento para las - convulsiones es aceptable (en base a lo calculado matemáticamente) para ambos grupos. Con esto se indica que al administrar - el FNB a las dosis estudiadas es posible mantener una dosis de mantenimiento que previamente ha sido calculada, y que por lo tanto pueda ser posible calcular las dosis de carga y mantenimiento al inicio del tratamiento.

Tomando en cuenta lo mencionado anteriormente se puede decir la utilidad de las fórmulas matemáticas empleadas para el cálculo de dosis de carga y dosis de mantenimiento es de gran

importancia, ya que teniéndolas como base y con los conocimientos farmacocinéticos del FNB en el período neonatal, se pueden obtener concentraciones séricas deseadas para el tratamiento de las crisis convulsivas en neonatos.

Para poder llevar a cabo una evaluación del comportamiento total del FNB, en los pacientes neonatos con crisis convulsivas, es necesario llevar a cabo determinaciones del FNB posteriores a las 72 horas y con ello corroborar si hay incrementos iguales a lo reportado o si hay disminución como lo indican otros estudios.

Los datos presentados en este trabajo de Tesis pudieron haber sido más apoyados conociendo el estado clínico general del paciente y además de haber verificado si las dosis utilizadas ofrecieron resultados satisfactorios a nivel clínico, es decir si estas evitaron convulsiones posteriores y si no causaron algún efecto tóxico sobre los pacientes.

IX. BIBLIOGRAFIA.

1. Alvin J., Mc Horse T., Hoyumpa A., Bush M., Schenker S. : "The effect of liver disease in man on the disposition of phenobarbital". J. Pharmacol. Exp. Ther., 152 : 224-235 , (1975).
2. Blaustein M. P. : "Barbiturates block calcium uptake by -stimulated and potassium-depolarized rat sympathetic ganglia". J. Pharmacol. Exp. Ther., 196 : 80-86 , (1976).
3. Brazier M. A., Hamlin H., Delgado J. M., Chapman W. P. : "The persistence of electroencephalogram effect of pen---thotal". Anesthesiology , 17 : 95-102 , (1956).
4. Clark D. I., Rosner B. S. : "Neurophysiologic effects of general anesthetics: I. Electroencephalogram and sensory evoked responses in man". Anesthesiology , 38 : 564-592 , (1973).
5. Craig W. S. : "Convulsive movement acurring in the first ten days of life". Arch. Dis. Child. , 35 : 336 , (1960).
6. Cutler R. W., Dudzinski D. S. : "Effect of pentobarbital on uptake and release on(3H) Gaba and (14C) glutamate by -brain slices". Brain Res. , 67 : 546-548 , (1974).
7. Davis A. G., Mutchie K. D., Thompson J. A., Myers G. G. : "Once-daily dosing with phenobarbital in children with seizure disorders". Pediatrics , 68 (6) : 824-827 , (1981).
8. Fisher J. H., Lockman L. A., Zaske D. : "Phenobarbital --maintenance dose requirements in treating neonatal sei---zures". Neurology , 29 : 1445-1449 , (1979).
9. Gal P., Toback J., Boer H. R., Erkan N. V., Wolls T. J. : "Efficacy of phenobarbital monotherapy in treatment of neo natal seizures relationship to blood levels". Neurology , 32 : 1401-1404 , (1982).

10. Glazko A. : "Antiepileptic drugs : Biotransformation, metabolism and serum half-life". Epilepsia , 16 : 337-391 , - (1975).
11. Harvey S. C. : "Hipnóticos y Sedantes". En Goodman L. S., Gilman A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial Interamericana , México, D.F. 6a. edición , 357 , 1981
12. Hodben C. A. M., Schanker L. S., Tocco D. J., Brodie B. - R. : "Absorption of drugs from the stomach : The human". J. Pharmacol. Exp. Ther. , : 120-540 , (1956).
13. Jalling B. : "Plasma concentrations of phenobarbital in the treatment of seizures in newborns". Acta Paediatr. Scand. , 64 : 514-524 , (1975).
14. Johnston M. V., Freeman J. M. : "Pharmacologic advances in seizure control". In Cohen S. N., Kauffman R. E. Progress in drug therapy for children. The Pediatric Clinics of North America , 28 (1) : 179 , (1981).
15. Kreyszig E. Introducción a la Estadística Matemática. Principios y Metodos. Editorial LIMUSA , México, D. F. la edición, 159-164 , 282-285 , 1979
16. Levin J. Fundamentos de Estadística en la Investigación Social. Editorial Harla , México, D. F. 2a. edición, 121-147 , 159-164 , 282-285 , 1979.
17. Lockman L. A., Kriel R., Zaske D., Thompson Th., Virnig - N. : "Phenobarbital dosage for control of neonatal seizures". Neurology , 29 : 1445-1449 , (1979).

18. Ouvrier R. A., Goldsmith R. : "Phenobarbitone dosage in - neonatal convulsions". Arch. Dis. Child. , 57 : 653-657 , (1982).
19. Painter M. J., Pippenger C. E., Mac Donald H., Pitlick W. : "Phenobarbital and Diphenylhydantoin levels in neonates with seizures". J. Pediatr. , 92 (2) : 315-319 , (1978).
20. Pippenger C. E., Rosen T. S. : "Phenobarbital plasma le- vels in neonates". Clin. Perinatol. , 2 : 111-115 , ---- (1975).
21. Pitlick W., Painter M. J., Pippenger C. E. : "Phenobarbi- tal pharmacokinetics in neonates". Clin. Pharmacol. Ther. , 23 (3) : 346-350 , (1978).
22. Porter R. J., Penry J. K. : "Phenobarbital : Biopharmaco- logy". In Glaser G. H., Penry J. K., Woodsbury D. M. Anti- epileptic drugs : Mechanism of action. Raven Press , New York : 493-500 , 1980.
23. Prichard J. W. : "Phenobarbital : Proposed mechanism of - antiepileptics action". In Glaser G. H., Penry J. K., --- Woodsbury D. M. Antiepileptic drugs : Mechanism of action Raven Press , New York : 556-558 , 1980
24. Prichard J. W. : "Phenobarbital : Introduction". In Glaser G. H., Penry J. K. Antiepileptic drugs : Mechanism of action. Raven Press , New York : 474 , 1980.
25. Richards S.D. : "On the machanism of barbiturate anaes- thesia". J. Physiol. , 227 : 749-768 , (1972).
26. Rose A. L., Lombroso C. T. : "Neonatal seizures states". - Pediatrics , 45 (3) : 404-425 , (1970).

27. Rubenstein K. E., Schneider R. S., Ullman E. F. : "Homogeneous enzyme immunoassay. A new immunochemical technique". Biochem. Biophys. Res. Commun. , 47 : 846-851 , (1972).
28. Wadell W. J., Butler T. C. : "The distribution and excretion of phenobarbital". J. Clinic. Invest. , 36 : 1217- - 1226 , (1957).