

NIVELES SANGUÍNEOS DE FENOBARBITAL

Dr. CARLOS A. LEON BARTH*
 Dra. MARTA GAMBOA GODINEZ**
 Dr. HERNAN ARGUEDAS SOTO***
 Dr. ROLANDO LOPEZ MARIN****
 Dra. AUREA VARGAS BONILLA*****
 Enf. VIELA C. MORA CALDERON*****
 Dr. JOHNNY LORIA ARRIETA*

RESUMEN

Durante los meses de abril 1977 a febrero 1978, se efectuó un estudio cooperativo entre la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica y el H.N.N. "Dr. C.S.H.", en el cual se analizaron los niveles sanguíneos de Fenobarbital y su correlación clínica, en aquellos niños con convulsiones controladas (Grupo I), no controladas (Grupo II) o intoxicados (Grupo III).

El Grupo I estuvo constituido por 31 niños escogidos al azar, de los cuales 21 recibían únicamente Fenobarbital y 10 estaban en tratamiento con otros anticonvulsivantes.

El Grupo II integrado por 35 niños, constaba de 15 tratados con Fenobarbital y 20 con otros medicamentos además del Fenobarbital.

Los pacientes tratados con Fenobarbital y otros anticonvulsivantes tuvieron valores promedio de concentración plasmática y "R" más elevados que cuando sólo tomaban Fenobarbital y paradójicamente fueron más altos en el Grupo II con convulsiones no controladas que en el Grupo I con convulsiones controladas.

SUMMARY

We are reporting a collaborative study on Phenobarbital levels, in children with and without controlled seizures and in intoxicated children, made between the Faculty of Pharmacy at the University of Costa Rica and the Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera. The period of the observation was during the months of april 1977 to February 1978.

We selected 31 children at random with controlled seizures, 21 were on Phenobarbital alone and 10 added to other anticonvulsivants. (Group I).

There was 35 children with uncontrolled seizures, 15 with Phenobarbital alone and 20 with Phenobarbital and other anticonvulsivants. (Group II).

In groups I and II the mean plasmatic concentration of Phenobarbital and the ratio "R": drug plasmatic concentration in mcg per ml/Phenobarbital dose in mg per kg., was calculated.

We had the hypothesis that as higher the dose much drug would be in the plasma levels and so, "R".

Sigue →

- * Médico Asistente, Servicio de Neurología, H.N.N., Dr. C.S.H.
- ** Jefe Laboratorio Farmacocinética, Farmacia H.N.N., Dr. C.S.H.
- *** Jefe de Cátedra de Biofarmacia, Fac. de Farmacia de la U.C.R.
- **** Asistente, Cátedra de Biofarmacia, Fac. de Farmacia, U.C.R.
- ***** Directora de Farmacia, H.N.N. "Dr. C.S.H."
- ***** Enfermera Asistente de Neurología, H.N.N., Dr. C.S.H.

Abreviaturas no explicadas en el texto: (en orden de aparición)

- H.N.N. "Dr. C.S.H.": Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera".
- E.E.U.U. de A.: Estados Unidos de América
- ml: mililitro
- M: molar
- HCL: ácido clorhídrico
- N: normal
- mcg/ml: microgramos por mililitro
- °C: grados centígrados
- mg/kg: miligramos por kilogramo

El número de tabletas sobrantes del total prescrito guardó relación con valores "R" más elevados, cuando el procedimiento indicaba que habían tomado adecuadamente el Fenobarbital.

Finalmente, se describen 6 casos de niños intoxicados (Grupo III) evaluados a su ingreso en el Servicio de Emergencias por presentar Coma, cuando tenían niveles séricos de Fenobarbital por encima de 70 mcg/ml.

Se discuten los usos terapéuticos y de manejo clínico de los niveles de anticonvulsivantes.

"R" value and plasma levels were higher in patients with Phenobarbital and other anticonvulsivants than Phenobarbital alone, and in the uncontrolled than in the seizures controlled group, perhaps because more need of Phenobarbital justified higher levels (except with Phenobarbital alone in which "R" value was higher in group I than II).

We count the prescribed pills and subtracted from them the not given surplus, doing a proper operation, of the hypothetical given pills (daily dose/days since last appointment) to see an explanation of the "R" values case by case, and this was a positive correlation in the cases done.

In the intoxicated group when Coma was presented more than 70 mcg/ml was found in the plasmatic concentration of Phenobarbital.

The laboratory analysis is explained in detail and references are covered.

INTRODUCCION

En la Consulta Externa de Neurología del H.N.N. "Dr. C.S.H.", frecuentemente se encuentran niños con convulsiones los cuales, aparte de las evaluaciones necesarias, ameritan un tratamiento medicamentoso que puede mejorar, hacer desaparecer o dejar igual las crisis convulsivas.

En los niños con crisis convulsivas no controladas de manera completa, es indispensable el uso de uno o varios medicamentos y se hace necesario determinar los niveles sanguíneos de éstos. Lo anterior se ha enfatizado en múltiples publicaciones en otros países como un recurso muy útil. En nuestro país no contamos con experiencia en este sentido.

Los datos de estudios prospectivos (3, 5, 6, 7, 9, 10, 12) indican que la terapia guiada por controles de niveles sanguíneos (monitoreo), ha disminuido hasta en un 50 % el número de pacientes mal controlados.

Aunque es útil la administración de los medicamentos con dosis reguladas de acuerdo al peso de los pacientes, el manejo de sus niveles sanguíneos ha permitido hacer uso más racional de los medicamentos y ha dado un mejor conocimiento de sus características farmacodinámicas y de las variaciones individuales, al identificar si la droga está mal dosificada o si está produciendo efectos por sobre-

dosis, así como los límites entre los cuales la dosis de la droga es más útil desde el punto de vista terapéutico.

Debe tenerse especial cuidado en el control de calidad del procedimiento de laboratorio, pues estudios ciegos han mostrado resultados dispares aún en laboratorios muy calificados. (9)

En conjunto, un grupo de profesionales del H.N.N. y de la Facultad de Farmacia de la U.C.R., decidimos realizar la determinación cuantitativa de Fenobarbital mediante técnicas precisas, para correlacionarla con los datos clínicos del paciente. Desde un principio se programó esta experiencia como un estudio cooperativo entre ambas instituciones.

OBJETIVOS

1. Analizar los niveles sanguíneos de Fenobarbital, útiles para el control de convulsiones que no sean catalogadas como Petit Mal, y correlacionar estos valores con las dosis del fármaco administradas a cada paciente.
2. Analizar los niveles sanguíneos de Fenobarbital en niños sobremedicados o intoxicados con el mismo y mostrar sus características clínicas.
3. Comparar los niveles sanguíneos de Fenobarbital en relación con las dosis recomendadas para este fármaco y establecer las posibles fallas del control anticonvulsivante.

4. Proyectar hacia el futuro los resultados obtenidos para aplicarlos en otras posibles investigaciones.
5. Relacionar las formas farmacéuticas del Fenobarbital con sus niveles sanguíneos.

MATERIAL Y METODOS

Esta investigación se realizó en el período comprendido entre los meses de mayo de 1977 y febrero de 1978. Aunque había sido programada originalmente para 3 meses, dificultades técnicas y prácticas obligaron a prolongar el período de tiempo con el fin de lograr los objetivos deseados; las observaciones posteriores a febrero de 1978 serán objeto de publicaciones futuras.

El Hospital Nacional de Niños atiende niños menores de 13 años; además de estos, se incluyó en la muestra un paciente de cada una de las siguientes edades: 13 años 5 meses (L.A.A.), 13 años 8 meses (G.A.G.), 13 años 11 meses (A.F.O.), 14 años 9 meses (R.A.G.) y 17 años (J.O.G.).

La condición necesaria para incluir un paciente en este estudio, fue haber recibido fenobarbital por un período no menor de un mes previo a la recolección de la muestra de sangre (debido a la vida media del fenobarbital en el plasma y al tiempo requerido para alcanzar niveles plasmáticos estables del medicamento) (2, 5, 7, 10, 13).

Se clasificó los niños en uno de tres grupos:

- Grupo I: Niños que habían tenido convulsiones y, en tratamiento con Fenobarbital, estaban controlados de los ataques.
- Grupo II: Niños que seguían teniendo convulsiones a pesar de recibir dosis terapéuticas de Fenobarbital.
- Grupo III: Niños que recibieron sobredosis o fueron intoxicados con Fenobarbital, durante el período de la investigación.

Se analizó si los niños estaban recibiendo más de un medicamento al ser incluidos en la investigación. Se cumplió y sobrepasó la meta original de agrupar 30 niños en el Grupo I y 15 niños en el Grupo II.

Se confeccionó un protocolo en el que se incluyó, además de los datos de identificación personal, los relacionados con las convulsiones (tipo, frecuencia semanal y diaria), fecha de la última convulsión en relación al momento de ser incluido cada caso en la investigación, medicamentos suministrados y su dosis por Kg. de peso, y lapso en horas previo a la obtención de la muestra. Se contó el número de tabletas sobrantes en relación al total recetado, para deter-

minar si su ingesta había sido la prescrita. Se consideró (+) los conteos adecuados (± 10 tabletas) y (-) las variaciones mayores de 10 tabletas o la falta del dato anterior.

Lleno el protocolo, se procedió en el mismo día a obtener una muestra única de 6 a 8 ml de sangre total, para ser procesada con el método que utilizamos. Las muestras de suero congelado se conservaron para su determinación, durante un período no mayor de 4 días.

Se escogió como parámetro común la dosis x Kg. de peso que se le administró al paciente y la concentración de la droga en plasma en mcg/ml, expresados en términos relativos como valor "R":

$$R = \frac{\text{Concentración de la droga en plasma (mcg/ml)}}{\text{Dosis (mg/kg)}}$$

La hipótesis del trabajo es que, a mayor concentración de la droga en sangre, mayor dosis usada y a mayor dosis usada, mayor concentración del medicamento en sangre y mayor el valor de "R". Además de "R" se calculó a cada grupo el promedio estadístico (\bar{X}), la desviación estándar (S) y la amplitud de la variación (VAR) que es igual que "S" pero sin sacarle raíz cuadrada.

Método Analítico:

Después de ensayar varios métodos para determinar Fenobarbital (II) en sangre, el más adecuado por sus condiciones de factibilidad en lo que se refiere a consumo de tiempo, equipo y reactivos resultó ser el descrito por Svensmark y Kristensen (14). Hay otros métodos más modernos para la cuantificación simultánea de varias drogas (1, 4, 7, 9).

El suero acidificado (pH-6) se extrae con cloroformo; la fase orgánica se extrae con amortiguador de boratos (pH 8,8); en esta fase acuosa se hace la determinación espectrofotométrica del Fenobarbital.

En un tubo de ensayo se colocan 2 ml de suero (ó 1 ml de suero + 1 ml de agua), 1 ml de solución de bifosfato de sodio (0,3 M) y 5,5 ml de cloroformo. Se agita la mezcla y se centrifuga.

En la determinación se incluyen dos blancos y dos estándares. El extracto clorofórmico se filtra y a 4 ml de este filtrado, se le agregan 4 ml de amortiguador de borato. Se agita la mezcla y se centrifuga. La fase acuosa se lava con 4 ml de cloroformo y finalmente se transfiere ésta a una celda para la determinación espectrofotométrica.

La determinación espectrofotométrica se mide por la absorbancia a 240 m μ contra un amortiguador de boratos, antes y después de la adición de 0.1 ml de HCL 9 N. Con

base en los resultados de la absorvancia se hacen los cálculos del contenido de Fenobarbital en mcg/ml.

Si las muestras son de 1 ml, el resultado se multiplica por dos.

El suero puede ser almacenado durante cuatro días entre 1 y 4°C sin que se afecte la exactitud del método. Si se congela, se mantiene indefinidamente. Cuando las concentraciones de Fenobarbital en plasma fueron relativamente bajas (menos de 8 mcg/ml), fue necesario utilizar 2 ml de suero.

Para lograr un eficiente grado de confianza en los resultados, la determinación analítica debe hacerse por triplicado; es decir, que para concentraciones bajas de Fenobarbital, es necesario un mínimo de 6 ml de suero.

RESULTADOS Y DISCUSION

En las tablas 1 y 2 se analizan los casos de este grupo, 31 en total (el paciente M.D.L. fue tabulado en Agosto de 1977 y en Febrero de 1978). De ellos, 21 usaban Fenobarbital como único tratamiento (tabla 1) y 10 ingerían Fenobarbital y otros anticonvulsivantes como difenilhidantoína (D.P.H.), Diazepam (D.Z.P.), etosuximida (E.S.X.) y Metilfenidato (M.F.D.). (Tabla 2).

El análisis de los pacientes del grupo I que sólo tomaron Fenobarbital (Tabla 1), mostró que 3 pacientes tuvieron niveles plasmáticos bajos (FZB = 11.4, PBV = 11.8, NCM = 3.1), fuera de proporción con las dosis indicadas que eran de 6.3, 7.2 y 5.5 mg/kg respectivamente, todas consideradas adecuadas. En estos tres casos, el resultado del conteo de las tabletas hace pensar que no tomaron regularmente el medicamento.

Tabla 1

NIVELES SANGUINEOS DE FENOBARBITAL

GRUPO I: Fenobarbital sin otros medicamentos

(Pacientes con convulsiones controladas)

Iniciales del nombre	Dosis mg/Kg	Concentración plasma mcg/ml	Edad años - meses	R conc/dosis	Sexo	Conteo Tabletas
O.V.A.	3,6	27,3	10-1	7,6	M	+
F.Z.B.	6,3	11,4	2-3	1,8	M	-
M.P.S.	4,2	23,1	11-0	5,5	M	-
T.M.R.	6,3	34,4	9-6	5,2	F	+
S.A.C.	6,0	22,5	4-1	3,8	F	+
C.P.D.	6,5	44,4	8-8	6,8	M	-
R.A.P.	3,8	30,5	10-7	8,0	F	-
C.G.P.	5,7	22,6	7-11	4,0	F	-
C.V.C.	5,5	27,0	5-10	4,9	F	-
O.M.A.	6,8	34,8	5-0	5,1	M	-
D.M.C.	3,8	15,8	1-6	4,2	M	+
M.L.B.	4,2	28,4	13-4	6,8	F	-
F.V.B.	6,1	25,8	4-0	4,2	M	-
M.B.V.	6,0	36,0	4-0	6,0	M	+
P.B.V.	7,2	11,8	3-9	1,6	M	-
R.P.M.	5,0	15,2	9-0	3,0	M	-
N.C.M.	5,5	3,1	9-10	0,56	F	-
C.A.V.	5,2	23,0	2-6	4,42	M	+
N.S.G.	5,3	18,7	3-9	3,53	F	+
E.L.V.	5,6	22,0	8-0	3,93	M	+
Q.O.L.	5,1	32,24	5-1	6,32	F	+
PROMEDIOS:	5,41	24,29	6,8	4,63		
Cálculo Estadístico	\bar{X} R	S	Var.			
Grupo total	4,63	1,94	3,59			
Hombres	4,51	1,83	3,00			
Mujeres	4,79	2,18	4,22			

Tabla 2

NIVELES SANGUINEOS DE FENOBARBITAL

GRUPO I: Con Fenobarbital y otras drogas

(Pacientes con convulsiones controladas)

Iniciales del nombre	Otros Medicamentos	Dosis mg/kg	Concentración en plasma mcg/ml	Edad	R Con/dosis	Sexo	Conteo Tab.
E.B.F.	D.P.H.	2,2	28,3	5-10	12,86	M	+
R.B.C.	D.Z.P.	5,5	31,0	7-0	5,64	M	-
O.M.G.	D.P.H.	6,0	46,0	11-4	7,67	M	+
G.H.G.	E.S.X.	6,1	41,8	13-8	6,85	M	+
M.D.L.	D.P.H.	6,0	74,0	11-0	12,3	M	-
M.D.L.	D.P.H.	6,0	25,4	11-5	4,23	M	+
M.S.M.	E.S.X.	7,5	33,0	5-9	4,40	F	-
O.V.A.	D.P.H.	3,7	19,0	12-9	5,14	M	-
E.M.N.	D.P.H.	5,8	16,8	6-8	2,90	M	-
D.H.Ch.	D.P.H. - M.F.D.	5,8	43,0	9-10	7,41	F	+
PROMEDIOS		5,46	35,83	9-3	6,94		
Cálculo estadístico:							
Grupo total:		\bar{X} 6,94	S 3,33	Var. 9,96			

Los valores sanguíneos más altos, en general coinciden con un resultado adecuado en el conteo de tabletas, lo que indica que esos pacientes tomaron sus dosis regularmente. Hay más concordancia entre las dosis y los niveles sanguíneos, cuando el conteo de tabletas indicó una ingesta regular de los mismos.

La dosis promedio (5,41 mg/kg) es la usual y podría ser una dosis inicial recomendada en las edades descritas. El nivel plasmático promedio fue de 24,29 mcg/ml y está en el rango útil usual, (15-40 mcg/ml).

La edad promedio de los niños que sólo usaron Fenobarbital fue de 6 años 8 meses, y los valores "R" fueron proporcionales a la concentración plasmática/dosis, aunque concordaron mejor cuando el conteo de tabletas indicó que el paciente había tomado medicamentos regularmente.

El análisis de los pacientes de este grupo que recibieron, además de Fenobarbital, otros medicamentos (Tabla 2), mostró dosis promedio similares al grupo controlado con solo Fenobarbital pero tuvieron valores "R" más altos (\bar{X} R = 6,94) y, por ende, concentraciones plasmáticas más elevadas (\bar{X} conc. plasmática = 35,83 mcg/ml.). En general el promedio de edad también fue mayor (9 años - 6 meses).

Existe la posibilidad de que, al agregar otros anticonvulsivos la interacción de drogas actúe en beneficio de mejores niveles de Fenobarbital en sangre y/o que la mayor edad signifique una dosis por Kg. proporcionalmente mayor, si se toma en cuenta su superficie corporal en vez del peso. Es bien sabido que, en adultos, la dosis por Kg. no guarda relación lineal con las dosis usadas en el niño; así, un adulto de 70 Kg. raramente tolera 350 mg. (5 mg/kg), mientras que esta es la dosis usual en niños.

Grupo II:

El promedio de edad en los niños de este grupo fue de 4 años 11 meses, el más bajo de todos los grupos. Los niveles sanguíneos de los pacientes que sólo usaron Fenobarbital fueron semejantes a los de sus homólogos del Grupo I (24, 29 mcg/ml), en que la edad promedio fue de 6 años 8 meses.

El análisis de los niños del grupo II tratados con Fenobarbital más otros anticonvulsivos (Tabla 4) mostró que la edad promedio de 8 años 3 meses guarda concordancia con niveles sanguíneos más altos (36, 74 mcg/ml), a pesar de una dosis promedio de 5,78 mg/kg. A ellos son aplicables las observaciones hechas en el grupo I.

Tabla 3

NIVELES SANGUINEOS DE FENOBARBITAL

Grupo II: Con Fenobarbital sin otros medicamentos

(Pacientes con convulsiones controladas parcialmente)

Iniciales del nombre	Dosis mg/kg	Conc. en plasma mcg/ml.	Edad	R conc./dosis	Sexo	Conteo de tabletas
G.M.S.	10	26	0-6	2,60	F	—
J.A.Ch.	6,8	48,5	7-10	7,13	F	—
S.Z.A.	7,2	15,4	10-3	2,15	F	—
A.N.C.	4,4	15,3	3-10	3,48	M	—
A.N.C.	9,0	36,6	3-7	4,07	M	—
M.M.S.	9,0	17,8	2-3	1,98	F	—
C.M.V.	5,9	32,8	4-9	5,57	M	—
V.N.B.	5,5	24,9	4-7	4,53	M	—
R.R.R.	7,1	15,0	2-2	2,11	F	+
S.V.M.	7,5	38,6	6-0	5,15	F	—
R.L.B.	7,3	22,7	2-11	3,11	M	—
E.G.R.	6,6	26,8	1-8	4,06	M	—
A.R.Ch.	5,9	16,4	5-6	2,78	M	+
X.B.H.	3,5	21,6	8-7	6,18	F	—
J.C.H.	6,2	47,3	5-4	7,64	M	—
A.M.T.	5,5	23,54	8-9	4,28	F	+
PROMEDIOS:	6,71	26,83	4-11	4,18		
Cálculo Estadístico:						
		S	Var.			
Grupo Total:		1,77	2,94			

En este grupo II con tratamiento combinado, los niños AFD, YUCh, EBS, HMJ y VJM tuvieron los niveles plasmáticos más bajos. Todos ellos arrojaron resultados incorrectos en el conteo de tabletas.

En la tabla 5 se resumen los resultados de los grupos I y II.

En ambos grupos, los valores "R" y las concentraciones sanguíneas más bajas correspondieron a los pacientes tratados con solo Fenobarbital. Estos valores bajos estuvieron en relación con los promedios menores de edad y la ausencia de otros tratamientos.

Los valores "R" y las concentraciones sanguíneas más altas correspondieron a tratamientos con Fenobarbital más otros anticonvulsivantes en ambos grupos I-II. Estos valores guardaron relación con los promedios de edad mayores y la terapéutica combinada de Fenobarbital con otros medicamentos.

Las dosis promedio que se usaron en el estudio al inicio de la terapéutica, así como los niveles sanguíneos promedio que se obtuvieron, son los recomendables.

Los niveles sanguíneos promedio mayores no guardan relación con el control de las convulsiones. Más bien, los niveles sanguíneos promedio del grupo II fueron más altos que los del grupo I, *independientemente de si el Fenobarbital estuvo o no asociado a otros medicamentos*, lo que sugiere que existe un factor biológico y patológico del proceso convulsivo más severo en el grupo II, como en el caso de una lesión progresiva o no progresiva, estructuralmente más importante. También puede haber tolerancia al medicamento o falta de respuesta al mismo.

Grupo III:

Se analizaron seis pacientes intoxicados con Fenobarbital. Cuatro de ellos en estado de Coma, tuvieron niveles sanguíneos de Fenobarbital superiores a 70 mcg/ml. Los

Tabla 4

NIVELES SANGUINEOS DE FENOBARBITAL

GRUPO II: Con Fenobarbital y otras drogas

(Pacientes con convulsiones controladas parcialmente)

Iniciales del nombre	Otros medic.	Dosis mg/Kg	Conc. en plasma ug/ml	Edad	R Conc./dosis	Sexo	Conteo de Tabletas
J.O.G.	CBZ- PMD-CPZ	1,90	43,8	17-0	23,0	M	-
V.M.M.	CZP	7,00	25,0	2-8	3,57	M	-
A.R.R.	CBZ	6,90	28,6	2-7	4,16	F	+
W.N.N.	PMD-DPH	4,50	62,7	5-4	13,93	M	+
A.F.O.	PMD	4,60	13,7	13-11	2,99	F	-
L.C.T.	CBZ-DPH	4,80	31,6	7-9	6,58	M	-
M.G.A.	PMD-DPH	5,40	52,0	8-10	9,64	F	-
M.S.M.	PMD-CBZ	2,30	38,5	8-11	16,74	F	+
R.A.G.	CZP	4,50	37,6	14-9	8,36	M	-
D.R.R.	ACTH	16,6	81,5	1-8	4,91	M	-
C.B.V.	CPZ-DPH	6,80	30,0	7-4	4,41	M	+
W.Q.Ch.	PMD-DPH	3,20	43,0	12-2	13,44	M	+
Y.U.Ch.	CZP	7,50	17,9	1-1	2,39	F	-
M.M.U.	CZP	9,00	46,5	2-6	5,17	M	-
L.A.A.	PMD-DPH	5,60	34,5	13-5	6,16	F	+
E.G.A.	PMD-DPH	2,60	55,0	12-8	21,15	M	-
O.L.J.	PMD-DPH	5,0	70,6	7-4	14,12	M	-
E.B.S.	CPZ-NZP	7,7	13,3	3-5	1,73	M	-
H.M.J.	BZP-ESX	4	1,68	9-6	0,42	F	-
V.J.M.	DPH	5,7	7,4	9-11	1,29	F	-
Promedios:		5,75	36,74	8-3	8,21		

Cálculo Estadístico:

S = 6,68

Var. = 42,36

otros dos tuvieron niveles inferiores a 70 mcg/ml. (NFL con 65 mcg/ml y GPV con 61 mcg/ml), y se acompañaron de importante alteración mental pero no de coma. (Tabla 6)

CONCLUSIONES:

Se puede concluir que la determinación sanguínea de Fenobarbital expresada en mcg/ml en pacientes con convulsiones, es útil para definir la dosis de Fenobarbital necesaria para cada paciente.

En la mayoría de los pacientes con más edad, y con tratamiento de Fenobarbital asociado a otras drogas, la concentración sanguínea y el valor "R" fueron mayores que en los de menor edad y/o que sólo recibían Fenobarbital.

La menor concentración de Fenobarbital sanguíneo y de valores "R" en los niños controlados no implica un mejor control de las convulsiones con dosis altas y niveles altos de Fenobarbital, como parecería lógico. Al contrario, los valores más altos de Fenobarbital en sangre los presentaron los niños no controlados, lo que se explica por la presencia en ellos de un factor biológico más severo en el proceso convulsivo.

La determinación sanguínea de los niveles de Fenobarbital, en estos casos rebeldes al control de las convulsiones, es útil para:

- 1) decidir si se debe continuar aumentando la dosis;

Tabla 5

NIVELES SANGUINEOS DE FENOBARBITAL

Resumen de resultados Grupos I y II

	\bar{X} conc. plasma (mcg/ml)	\bar{X} Dosis (mg/Kg)	\bar{X} "R" Global (CPL/dosis)	Edades Promedio	S
Grupo I: (Sólo Fenobarbital)	24,29	5,41	4,63	6-8	1,94
Grupo I: (Fenob. + otros)	35,83	5,46	6,94	9-6	3,33
Grupo II: (Sólo Fenobarbital)	26,83	6,71	4,18	4-11	1,77
Grupo II: (Fenob. + otros)	36,74	5,78	8,21	8-3	6,68

Tabla 6

NIVELES SANGUINEOS DE FENOBARBITAL

GRUPO III: Con Fenobarbital o Fenobarbital y otras drogas

(Pacientes intoxicados)

Iniciales del nombre	Dosis mg/Kg. o No. de tabletas	Concentración en plasma ug/ml.	Sexo	Síntomas
G.M.S.	(varias pastillas) 100 mg.	78,3 (3o. día post- ingesta)	F	Coma
I.U.M.	30 tab. 50 mg. c/u.	114	F	Coma
A.B.Th.	Intento de sui- cidio	77	F	Coma
N.F.L.	10 (Iatrogénico)	65	F	Ataxia, somno- lencia
G.P.V.	No se conoce	61	M	Confusión men- tal
G.D.L.	Toma 1 1/2 comp. Cumatil?	201	F	Coma
G.D.L.	Sin tratamiento 1 día después	163	F	Coma

- 2) saber si el paciente recibe el medicamento en forma regular y
- 3) decidir si se debe planear nueva terapéutica con otros medicamentos anticonvulsivos.

Aquellos niños cuyo resultado del conteo de las tabletas traídas en el momento de la determinación sanguínea, con respecto a la cantidad que había sido prescrita, fue correcto, tuvieron mejores niveles sanguíneos de Fenobarbital y valores "R" más altos.

En el grupo de pacientes intoxicados, se pudo comprobar que el coma se presentó con niveles sanguíneos de Fenobarbital superiores a 70 mcg/ml.

11. Plaa, GL and Hine, ChH.: A Method for the simultaneous determination of Phenobarbital and Diphenylhydantoin in blood. *J. Lab. & Clin. Med.* 1956, 47: 649.
12. Porter, RJ; Penry, JK and Lacy, JR: Diagnostic and Therapeutic Reevaluation of patients with intractable epilepsy. *Neurology (Minneapolis)*. 1977, 27: 1006.
13. León-Barth, CA: Epilepsia. *Rev. Méd. Hosp. Nac. de Niños (Ed. Extraordinaria)*. 1979, 14: 221-244.

BIBLIOGRAFIA

1. Adams, RF and Vandemark, FL: Simultaneous High-Pressure Liquid-Chromatographic Determination of some Anticonvulsants in Serum. *Clinical Chemistry*. 1976, 22: 25-31.
2. Feldman, RG and Pippenger, CE. The Relation of Anticonvulsant Drug Levels to Complete Seizure Control. *The Journal of Clinical Pharmacology*. Jan. 1976, 51-59.
3. Garrettson, LK and Dayton, PG: Disappearance of phenobarbital and diphenylhydantoin from serum of children. *D. Sc. of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1970, 11: 674-679.
4. Kabra, PM; Stafford, BE. and Marton, LJ: Simultaneous Measurement of Phenobarbital, Phenytoin, Primidone, Ethosuximide and Carbamazepine in Serum by High-Pressure liquid Chromatography. *Clin. Chem.* 1977, 23: 1284-1288.
5. Kutt, H and Penry, JK: Usefulness of Blood Levels of Antiepileptic Drugs. *Arch. Neurol.* 1974, 31: 283-288.
6. Nelson, E.: Kinetics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1976, 50: 181-193.
7. Orynich, RE.: Therapeutic Monitoring. I. Anticonvulsant Drugs. *Bio-Science Laboratories*. Van Nuys, California. 1976, 7: 1-5.
8. Painter, MJ; Pippenger, C; Mac Donald, H. and Pitlick, W.: Phenobarbital and Phenytoin levels in neonates with seizures. *J. Pediatr.* 1978, 92: 315.
9. Pippenger, CE; Paris-Kutt, H.; Penry, JK. and Daly, D.: Proficiency Testing in Determination of Antiepileptic Drugs. *Journal of Analytical Toxicology*. 1977, 1: 118-122.
10. Pippenger, CE; Penry, JK. and Kutt, H. (Eds): *Antiepileptic Drugs: Quantitative analysis and interpretation*. New York. Raven Press, 1978.