

11237
20j
52



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA IMSS
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA



**"RELACION ENTRE DOSIS DE MANTENIMIENTO,
NIVEL SERICO Y RESPUESTA TERAPEUTICA A
LA DIFENILHIDANTOINA PARA EL CONTROL DE
LAS CRISIS CONVULSIVAS RECURRENTES EN
PACIENTES PEDIATRICOS"**

TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el Grado de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P r e s e n t a :

Dr. Fernando José Dupinet Thomas



México, D. F.

1986

**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

	<u>PAGINA</u>
OBJETIVO	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2
PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	6
HIPOTESIS	7
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	10
TABLAS Y GRAFICAS	12
DISCUSION	19
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFIA	23

OBJETIVOS

- 1) DETERMINAR LA DOSIS OPTIMA DE DPH CON LOS QUE SE ALCANCEN NIVELES TERAPEUTICOS PARA LOGRAR EL ESTADO ESTABLE EN EL CONTROL DE LAS CRISIS CONVULSIVAS.

- 2) ESTABLESCER LA RELACION ENTRE NIVEL SERICO DE DPH Y EL --- EFECTO TERAPEUTICO.

AVANCE EN CIENCIAS CIENTÍFICAS

El Difenhidantoinato de sodio (DFH) fue sintetizado por primera vez en 1908 por Biltz, sin embargo, su actividad anticonvulsiva se descubrió hasta 1938.

El descubrimiento de la DFH fue producto de una búsqueda entre derivados estructurales no sedantes capaces de suprimir las convulsiones por electro-shock en animales de experimentación. Fue introducido para el tratamiento sintomático de la epilepsia en el mismo año, y por su efecto no sedante, quedó establecido que los medicamentos anticonvulsivos no necesitan deteriorar la conciencia, además por su efectividad en algunos tipos de epilepsia del lóbulo temporal, estimuló la búsqueda de diferencias básicas entre los diversos trastornos convulsivos y de drogas de acción lo más selectivo posible (1).

Ejerce acción antiepiléptica sin causar depresión en el sistema nervioso central (SNC), es superior al fenobarbital (Fb) en el bloqueo de la difusión cortical de las crisis focales, pero inferior para disminuir la actividad focal (2,3).

Previene la recurrencia de ataques tónico-clónicos generalizados hasta en el 96% de los casos, e incluso se ha referido como primera droga en el Estado Epiléptico (4,5).

Recientemente se ha estudiado el efecto de la DFH en la remi-nación encefálica, demostrando ventajas sobre otras drogas en cuanto a la recuperación de la integridad neurológica a largo plazo (6). Tiene efecto estabilizador de todas las membranas, tanto a nivel central como periférico, disminuye el flujo en -

repose de los iones de sodio y de las corrientes del mismo ión que se desplazan durante los potenciales de acción así como la despolarización inducida químicamente (1). Demora la activación de la corriente del potasio hacia el exterior de las células nerviosas durante el potencial de acción, aumentando de esta manera el período refractario disminuyendo así las descargas repetidas. Al igual que el Fb, disminuye el metabolismo aeróbico cerebral (MAC) hasta en un 40%, confiriendo una mayor resistencia cerebral ante eventos hipóxicos, ya que prolonga la función normal neuronal. Además, tiene acción sobre la actividad de la fosfocreatina, incrementándola inicialmente y posteriormente la disminuye. Se ha observado que mejora en forma electiva el flujo sanguíneo en áreas lesionadas del encéfalo, siendo esta la razón de su empleo en el tratamiento del edema cerebral (7-9).

A nivel sérico la DPH se encuentra ligada en un 90% a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, y la fracción que se encuentra en el líquido cefalorraquídeo es similar a la plasmática. Los efectos tóxicos de la DPH como el colapso vascular y las arritmias cardíacas, dependen de la dosis y de la velocidad de infusión. A diferencia del Fb, es poco soluble y se cristaliza con facilidad, lo que ha condicionado controversias sobre el volumen ideal de dilución, refiriéndose que una proporción adecuada es de 4 mg de DPH por cada ml de solución fisiológica al 0.9% (10), aunque empleando 25 ml de solución fisiológica al 0.9% como volumen total de la dilución independientemente de la dosis, no ha mostrado ser diferente — (11).

Cuando se emplea la vía intravenosa, se recomienda que la velocidad de infusión sea de 1 a 3 mg/Kg/minuto, máximo 50 mg/minuto, con el fin de evitar en lo posible los efectos tóxicos hemodinámicos ya referidos y que acontecen hasta en un 25% de los casos tratados (5,12).

La vida media del fármaco se ha estimado de 12 a 36 horas, y requiere entre 5 y 10 días para obtener niveles estables (13). Por lo general, se ha observado una buena correlación entre la concentración plasmática total de DPH con el efecto clínico. De esta manera, el control de las crisis se obtiene con concentraciones no mayores de 10 mcg/ml (14), y los niveles séricos de DPH necesarios para el control de las crisis a largo plazo oscila entre 10 y 20 mcg/ml, requiriéndose niveles mayores de 25 mcg/ml para terminar con el Estado Epiléptico (14,15).

Se ha referido que cuando se emplean dosis iniciales altas, entre 18 y 25 mg/Kg de peso, se producen niveles séricos de DPH superiores a 25 mcg/ml y que se mantienen por arriba de 10 mcg/ml durante 24 horas, lo que permite mantener niveles séricos adecuados con dosis bajas de sostén (12), así, en el adulto, se ha demostrado que con dosis de mantenimiento entre 4 y 7 mg/Kg, se obtienen niveles séricos de 10 a 20 mcg/ml, suficientes para lograr un estado estable en un lapso de 5 a 10 días (15).

La DPH está contraindicada en pacientes con historia de hipersensibilidad a las hidantoinas, enfermedad cardíaca arterio-olerética, bradicardia de cualquier origen y trastornos de la conducción como bloqueos cardíacos, especialmente cuando se —

asocian a un patrón de fibrilación auricular. Una de las principales indicaciones para el empleo del fármaco son las crisis convulsivas recurrentes, entendiéndose por estas, las que se presentan en 2 o más ocasiones en una hora independientemente de la etiología (4).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro medio, no existen estudios para determinar cual es la dosis de sostén necesaria para mantener el nivel terapéutico de la DPH que controle las crisis convulsivas recurrentes en niños.

HIPOTESIS DE NULIDAD (H₀)

EL NIVEL SERICO DE DPH Y EL CONTROL DE LAS CRISIS CONVULSIVAS
RECURRENTES SON INDEPENDIENTES DE LA DOSIS.

HIPOTESIS ALTERNATIVA (H₁)

EL NIVEL SERICO DE DPH Y EL CONTROL DE LAS CRISIS CONVULSIVAS
RECURRENTES NO SON INDEPENDIENTES DE LA DOSIS.

MATERIAL Y METODOS

En un periodo de 4 meses, comprendido entre el 1° de julio al 31 de octubre de 1985, ingresaron a los servicios de Urgencias y Terapia intensiva de Pediatría del Hospital General — Centro Médico la Raza, un total de 160 pacientes por presentar crisis convulsivas. En 139 se observó respuesta satisfactoria al manejo con diazepam o bien se determinó una causa metabólica que se corrigió conforme a la misma. Los 21 pacientes restantes presentaron crisis convulsivas recurrentes no obstante el manejo farmacológico referido, seleccionándose a 14 de ellos al azar para el presente estudio. La edad fue variable oscilando entre 1 mes y 13 años, con una media de 3.43 años, dada la variabilidad de la edad, esta también estuvo presente en el peso, siendo el mínimo de 3.2 Kg y el máximo de 46 Kg, con una media de 13.04 Kg. En cuanto al sexo, no hubo diferencia.

Los 14 pacientes estudiados se dividieron en 2 grupos al azar (A y B) de 7 niños cada uno. Ambos grupos recibieron una dosis inicial de DFH de 20 mg/Kg, a una velocidad de infusión de 1 a 3 mg/Kg/minuto, máximo 50 mg/minuto, de una solución de DFH al 0.4% en solución salina normal.

Los pacientes del grupo A, 12 horas después de la dosis inicial, recibieron dosis de mantenimiento a razón de 7 mg/Kg/día, fraccionadas en 3 dosis para cada 8 horas sin modificar la velocidad de infusión.

Los pacientes del grupo B, 12 horas después de la dosis in-

cial, recibieron dosis de mantenimiento, a razón de 14 mg/Kg/día, siguiendo los criterios antes referidos.

Durante la administración del medicamento se vigiló en forma estrecha la frecuencia cardíaca (FC), la tensión arterial (TA) y se valoró el estado neurológico en base a la Escala de Respuestas del Centro Médico La Baza.

30 minutos después de la infusión del medicamento, y posteriormente a las 12 horas y al 7º día, se tomaron en cada caso, 2 ml de muestra sanguínea en vena periférica, las cuales fueron centrifugadas, procesándose el suero obtenido, por inmunoanálisis enzimático homogéneo, cuantificándose el nivel sérico del medicamento en cada una de ellas con el procesador clínico SIVA y con el Espectrofotómetro SIVA S III.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los resultados obtenidos fueron valorados con el empleo de la "t" de Student para muestras pareadas e independientes, correlación con la "r" de Pearson y la prueba de probabilidad exacta de Fisher.

ASPECTOS ÉTICOS:

De acuerdo a las normas vigentes en el Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos, título 9, Artículos 188 y 193, se solicitó el consentimiento por escrito por parte de los padres y familiares para incluirlos en el estudio.

RESULTADOS

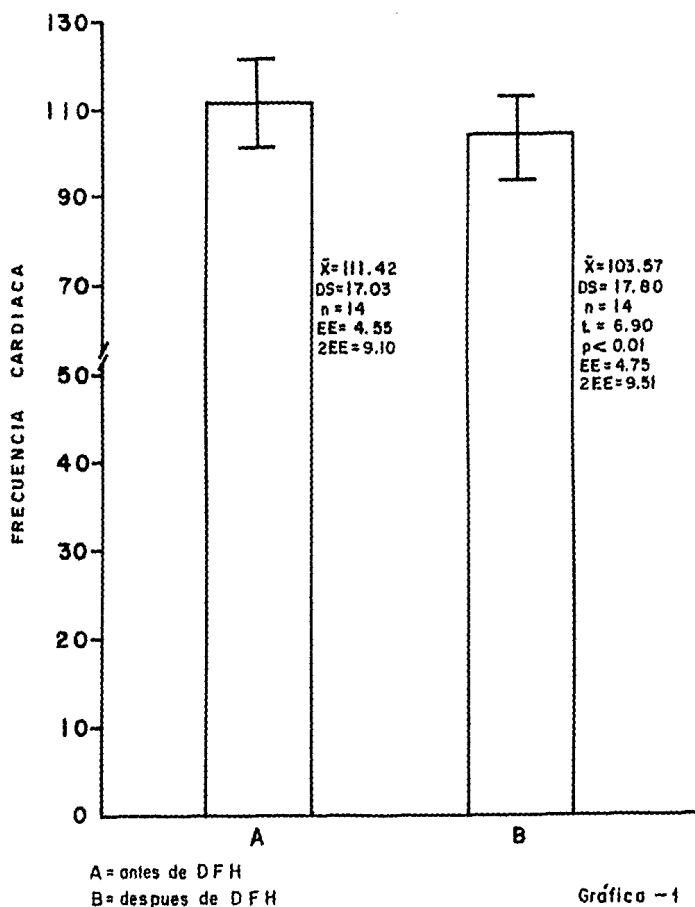
En los 14 pacientes que se incluyeron en el estudio, se observó respuesta satisfactoria en cuanto al cese de las crisis convulsivas. En cada paciente se midieron la FC y TA previo a la infusión del medicamento y durante la misma. Se observó que ambos parámetros se reducen en forma significativa durante la infusión del medicamento, siendo la FC media inicial de 111.42 ± 17.03 y final de 103.57 ± 17.8 , con un valor de "t" de 6.9 y una "p" menor de 0.01 (Gráficas 1,2), y para la TA media inicial de 68.88 ± 14.33 y la final de 62.57 ± 12.96 , con un valor de "t" de 4.08 y una "p" menor de 0.01 (Gráficas 3,4).

Al valorar la respuesta clínica inmediata en base al estado neurológico por la Escala de Respuestas del Centro Médico La Raza, observamos que a los 30 minutos de la infusión de DPH, el nivel sérico medio fué de 18.91 ± 2.92 $\mu\text{g/ml}$, y el nivel medio de la Escala de Respuestas fue de 11.6 ± 1.87 (Tabla 1), no guardando correlación entre sí ($r=0.33$, $a=15.63$, $b=0.21$). Cuando comparamos los niveles séricos alcanzados a los 30 minutos de la administración del DPH con los obtenidos a las 12 horas, observamos un descenso hasta 11.46 ± 5.95 $\mu\text{g/ml}$ a las 12 horas, que en comparación con los obtenidos a los 30 minutos de 18.91 ± 2.92 $\mu\text{g/ml}$, son diferentes en forma significativa con un valor de "t" de 5.77 y una "p" menor de 0.01 (Gráfica 5). Sin embargo, cuando comparamos los niveles séri-

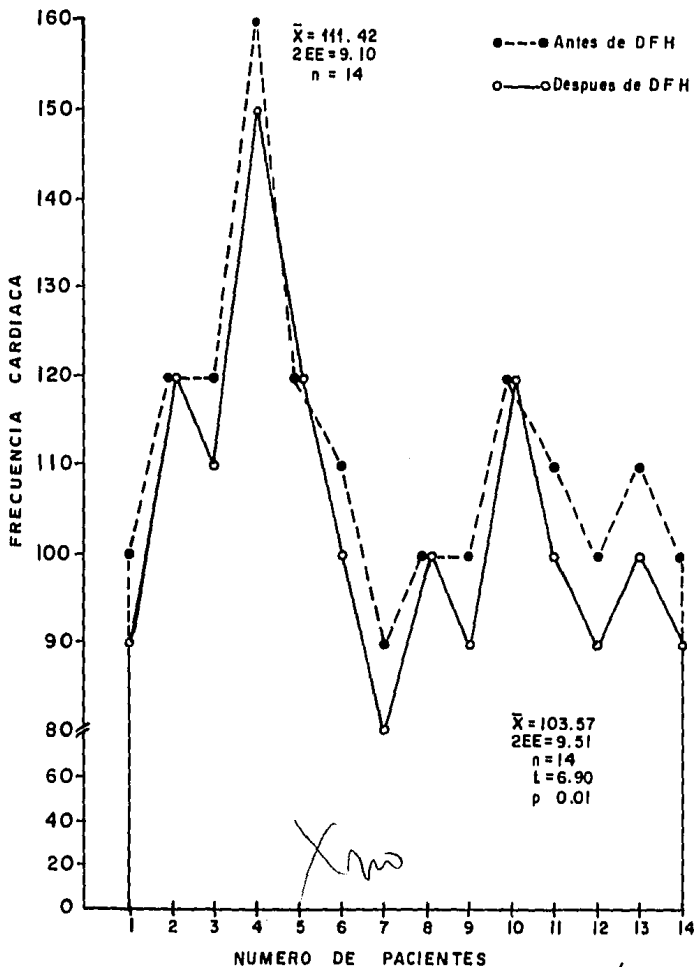
cos de las 12 horas con los niveles séricos a los 7 días una vez divididos los pacientes en 2 grupos (Grupo A con dosis sostenida de DPH de 7 mg/Kg/día y grupo B con dosis sostenida de DPH de 14 mg/Kg/día), no observamos diferencia entre los mismos, siendo la media en el grupo A de 9.6 ± 4.55 mcg/ml con un valor de "t" de 1 y una "p" no significativa, y para el Grupo B un nivel sérico medio de 12 ± 1.8 mcg/ml, con un valor de "t" de 0.31 y una "p" no significativa (Gráfica 6).

De la misma manera que comparamos los niveles séricos en los 2 grupos, quisimos comparar la evolución clínica posterior, observando que 3 pacientes del grupo A y 1 del grupo B, presentaron nuevos episodios convulsivos considerando estos resultados como fracaso terapéutico. En base a estos resultados realizamos un análisis con la prueba de probabilidad exacta de Fisher, no encontrando diferencia en la respuesta clínica entre ambos grupos ($p= 0.24$).

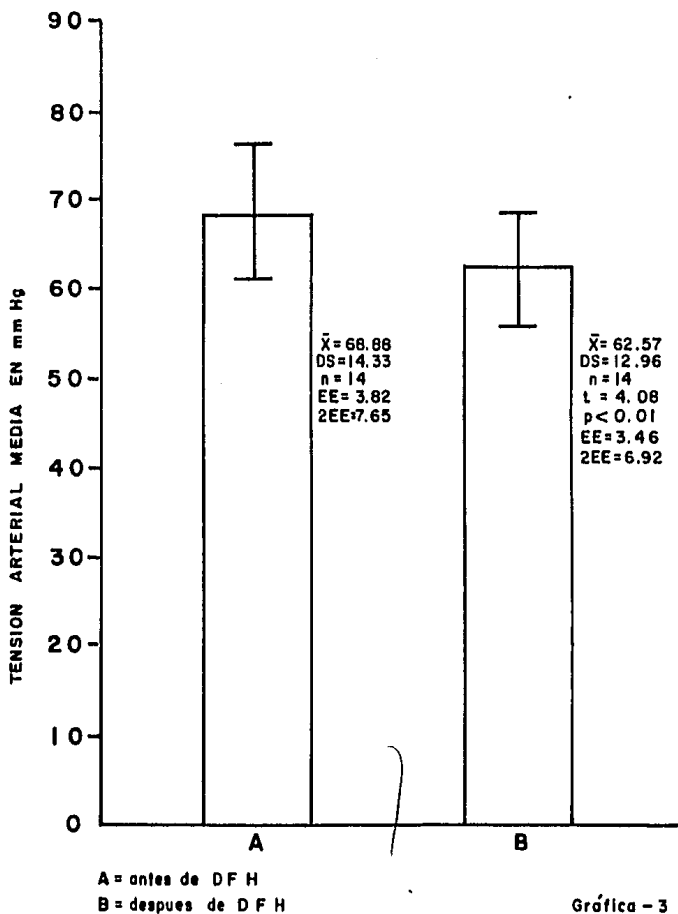
EFFECTO DE LA INFUSION DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA.



EFFECTO DE LA INFUSION DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO SOBRE LA FRECUENCIA CARDIACA.

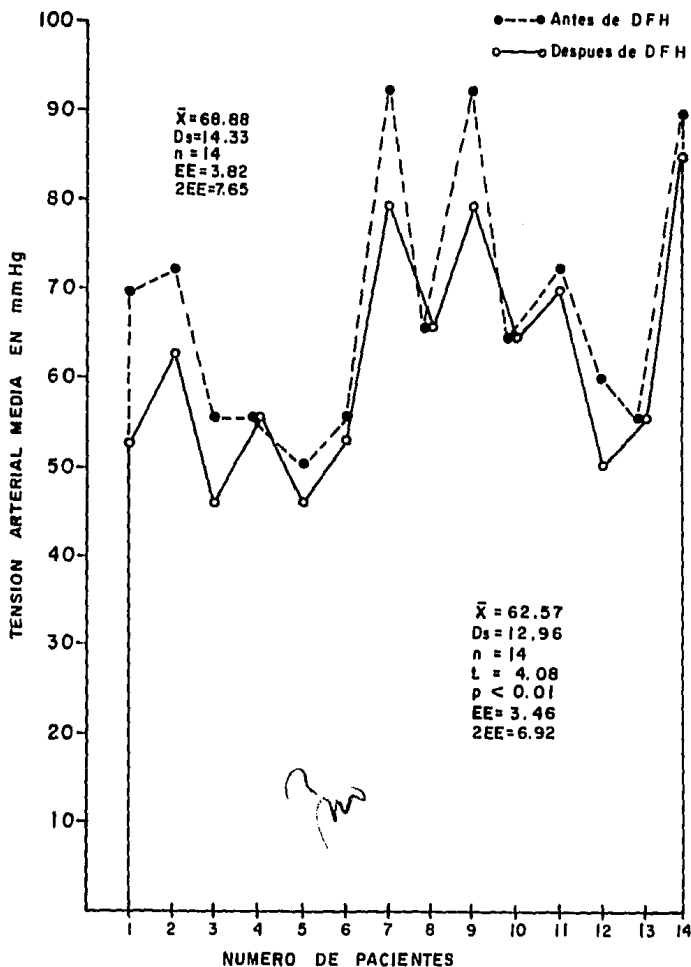


EFFECTO DE LA INFUSION DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO SOBRE LA TENSION ARTERIAL MEDIA.



Gráfica - 3

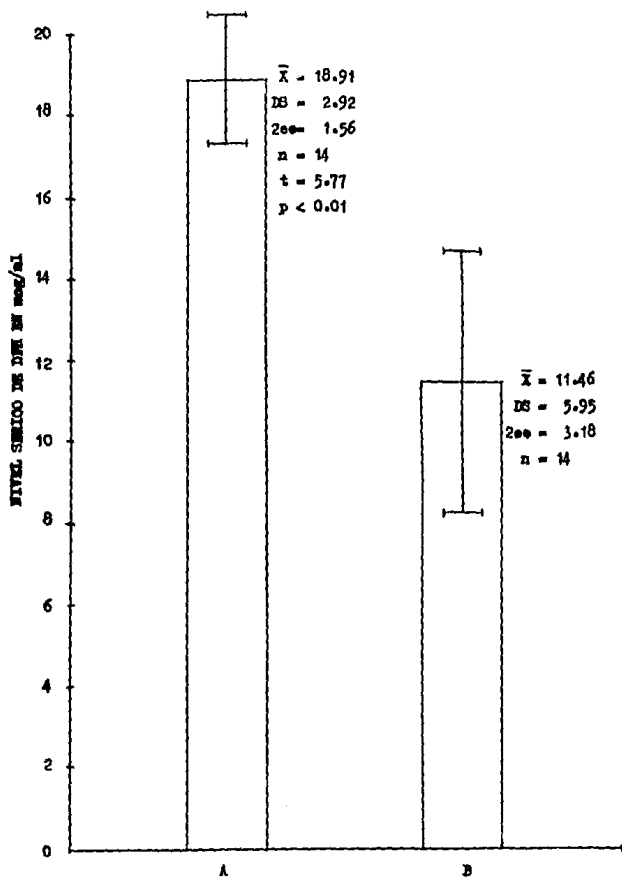
EFFECTO DE LA INFUSION DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO SOBRE LA TENSION ARTERIAL.



T A B L A 1

NIVELES SERICOS DE DIFENILHIDANTOINATO DE SODIO Y ESCALA DE RESPUESTAS DEL CENTRO MEDICO LA RAZA		
GRUPO A + B No. PACIENTES	NIVELES SERICOS DE DFH mg/ml	ESCALA DE RESPUESTAS (CALIFICACION)
1	15.9	15
2	19.6	12
3	16.4	10
4	19.2	10
5	19.8	12
6	21.8	11
7	25.5	10
8	16.2	13
9	24	12
10	18.1	9
11	16.1	15
12	17.7	9
13	16.3	12
14	19.2	13
	<hr/> $\bar{X} = 18.9$ $DS = 2.92$	<hr/> $\bar{X} = 11.6$ $DS = 1.87$
		$r = 0.33$ $p \text{ N.S.}$

NIVELES SERICOS DE DFH A LOS 30 MINUTOS Y 12 HORAS DE UNA INFUSION
DE 20 mg/Kg DE PESO.



A = Niveles de DFH a los 30 minutos

GRAFICA 5

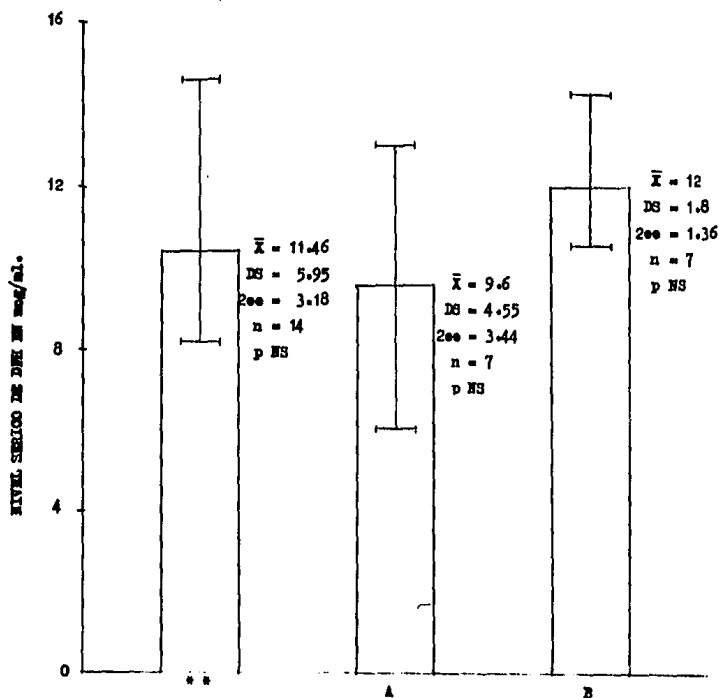
B = Niveles de DFH a las 12 horas

** Niveles de DPH a las 12 horas de una infusión de 20 mg/Kg.

A Niveles de DPH a los 7 días de sostén con 7 mg/Kg/día.

B Niveles de DPH a los 7 días de sostén con 14 mg/Kg/día.

NS No significativo.



NIVELES SERICOS DE DPH A LAS 12 HORAS DE UNA INFUSION DE 20 mg/Kg, EN COMPARACION A LOS NIVELES SERICOS A LOS 7 DIAS EN 2 GRUPOS DE PACIENTES SOSTENIDOS CON DOSIS DIFERENTES.

DISCUSION

Se sabe que la DPH es un potente antiepiléptico, y se ha empleado en diferentes formas de crisis convulsivas incluyendo las recurrentes (1,4). La acción antiepiléptica de la DPH no causa depresión del EKG (2,3) y disminuye el MAC hasta un 40% en estado de alerta, confiriendo mayor resistencia cerebral ante eventos hipóxicos, al mismo tiempo que mejora el flujo sanguíneo cerebral, sobre todo a nivel de áreas lesionadas (6-9). Cuando se administra por vía intravenosa, dependiendo de la dosis y velocidad de infusión, puede condicionar alteraciones hemodinámicas como hipotensión arterial y arritmias cardíacas (10).

Conociendo que en nuestro medio, no existen estudios para determinar cual es la dosis de sostén necesaria para mantener el nivel terapéutico de la DPH que controle las crisis convulsivas recurrentes en niños, las cuales en estudios bien controlados en adultos se han establecido (12,15), decidimos realizar el presente estudio para tratar de determinar la dosis óptima de DPH con la cual se alcancen niveles terapéuticos, y establecer la relación entre el nivel sérico y el efecto terapéutico. Para tal fin, correlacionamos la dosis inicial de carga con el nivel sérico alcanzado a los 30 minutos y 12 horas y posteriormente los niveles séricos con dosis de sostén bajas (7 mg/Kg/día) y altas (14 mg/Kg/día). Como se ha referido con anterioridad (12,15) cuando se em—

plean dosis iniciales altas como en el presente estudio de 20 mg/Kg de peso, se obtienen niveles séricos adecuados a los 30 minutos de 18.91 mg/ml, y que a las 12 horas los niveles, — aunque descienden en forma considerable, continúan siendo adecuados y después independientemente que se empleen dosis de — sostenidas bajas o altas, los niveles séricos prácticamente no se modifican en relación a los que se tienen a las 12 horas cuando se hace un seguimiento hasta por 7 días, lo que concuerda también con estudios previos (13,15) en los que se refiere al canzar un estado estable entre el 5° y 10° día.

El fármaco, como se ha referido, es un potente anticonvulsivante (1,4), ya que en todos nuestros pacientes obtuvimos desaparición de las crisis durante la infusión del mismo, así mismo pudimos corroborar lo que otros autores (10) ya habían mencionado sobre alteraciones hemodinámicas como el descenso de la FC y la TA, las cuales se han relacionado con la dosis y velocidad de infusión, sin embargo en el presente estudio — ambos parámetros fueron estrechamente vigilados y no creemos que las alteraciones hemodinámicas se deban a la dosis o velocidad de infusión, sino más bien consideramos es posible — exista en la composición de la DFM algún factor condicionante de hipotensión y bradicardia, que algunos autores han atribuido al solvente propilenglicol (5,12).

También pudimos corroborar, como se ha referido con anterioridad (2,3), que la DFM no deteriora el estado neurológico valorado por la Escala de Respuestas del Centro Médico La Raza, — independientemente del nivel sérico alcanzado.

Cuando comparamos los 2 grupos de pacientes en base a haber recibido dosis bajas o altas de sosten de DFH, según la respuesta clínica hasta por 7 días, no observamos que la respuesta fuera diferente ya que en ambos grupos repitieron las crisis convulsivas requiriendo agregación de otro anticonvulsivante.

En base a los resultados obtenidos, en los cuales observamos que cuando se emplean dosis iniciales altas de 20 mg/Kg de peso, y posteriormente se mantienen con dosis altas o bajas, manteniéndose los niveles séricos iguales con ambos métodos, así como la respuesta clínica, consideramos que con cualquiera de los métodos es posible el control de las crisis convulsivas recurrentes.

CONCLUSIONES

- 1.- El efecto anticonvulsivante de la DFH es inmediato cuando se emplean dosis de 20 mg/Kg.
- 2.- Cuando se emplean dosis iniciales de DFH de 20 mg/Kg, se obtienen niveles séricos adecuados a los 30 minutos, los cuales se mantienen en rangos útiles hasta por 12 horas.
- 3.- Cuando se emplean dosis iniciales altas de DFH, es posible mantener niveles séricos óptimos con dosis bajas de sostén.
- 4.- Las dosis de sostén bajas de DFH, son tan eficaces como las dosis de sostén altas, en el control de las crisis convulsivas recurrentes en el niño.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rall TW.: Las drogas efectivas en el tratamiento de la epilepsia. En Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, sexta edición. Ed Banamericana, 1982; 479-484.
- 2.- Vasconcelos D, Lombardo L.: Clasificación y tratamiento de las crisis epilépticas, conceptos actuales. Rev Med del I.M.S.S. (Mex), 1983; 21: 3
- 3.- Toman JE, Loswa S, Goodman IS.: Physiology and therapy of convulsive disorders I. Effect of anticonvulsivant drugs on electroshock seizures in man. Arch Neurol Psychiatry. 1947; 58: 312-324.
- 4.- Morroll F, Bradley W, Ptaszyna M.: Effects of drugs on discharge characteristics of chronic epileptogenic lesion. Neurology 1959; 9: 492-496.
- 5.- Treoman IM, Delgado-Encosta AV.: Status Epilepticus. Crit care of Neurol and Neurosur Emerg . Ed R.A. Johnson and JR Green Raven Press. New York USA 1980; 53-99.
- 6.- Enriquez CG.: Ventajas de la Difenhidantoína sobre los barbitúricos en el tratamiento de reanimación encefálica en pacientes pediátricos. Tesis recepcional, México DF, 1985.
- 7.- Ayala CF, Johnson D.: The influences of phenitoyl on the fundamental electrical properties of simple neural systems. Epilepsia 1977; 18: 299-307.
- 8.- Cullen JP. Projective action of phenytoin in cerebral ischemia. Anesth Anal 1979; 58: 165-169.

- 9- Arthur A, Michanfelder JD.: Anoxic cerebral potassium — accumulation reduced by phenytoin; Mechanis of cerebral — protection. Anesth Anals 1981; 60: 41-45.
- 10- Barbosa E, Freeman JM.: Status Epilepticus. Neurology — 1982; 4: 317-330.
- 11- Safer P.: On the potentials, limitation and future of cardiopulmonary cerebral resuscitation. Crit Care Med 1980; — 8: 188-189.
- 12- Cranford RE, Leppi K, Patriok B.: Intravenous phenytoin in acute treatment of seizures. Neurology 1979; 29: 1474-1479
- 13- Lombardo L.: Tratamiento de las epilepsias. Rev Med del — I.M.S.S. (Mex) 1982; 20: 677
- 14- Cloyd JU, Pharmed BJ, Cinnit MD.: Status epilepticus, phenytoin IV. JAMA 1980; 13: 1479-1481.
- 15- Vega Gama JU.: Farmacocinetica de anticonvulsivos, en Velasco M. Epilepsia, principios y práctica. Ed del I.M.S.S. 1985; 257-272.