

20
103



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ENFERMERIA Y OBSTETRICIA

INFORME CORRELACION ENTRE LOS NIVELES PLASMATICOS DE FENITOINA Y SU EFICACIA EN NIÑOS CON CRISIS TONICO-CLONICAS GENERALIZADAS.

UNIDAD DE FARMACOLOGIA CLINICA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

I N F O R M E

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO EN ENFERMERIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :

EDUARDO U. BRAVO LEON

ESCUELA NACIONAL DE
ENFERMERIA Y OBSTETRICIA
COORDINACION DE SERVICIO
SOCIAL Y OPCIONES TERMINALES
DE TITULACION

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1994



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.

A G R A D E C I M I E N T O S

A la profesora LIC. ENF. NORBERTA L. OLGUIN por su invaluable calidad profesional y humana su disponibilidad, esfuerzo, paciencia y como guía para la terminación de esta investigación.

A la ENEO, a la UNAM por haber proporcionado el material físico y humano, para mi formación académica profesional que tanto me satisfizo.

A las Instituciones de Salud que me proporcionaron los campos clínicos en donde aplique mis conocimientos teórico - prácticos, ya que ha sido un recurso invaluable para mi experiencia como futuro profesionista de la salud.

DEDICATORIAS

**A mi madre la SRA. ERNESTINA LEON MIRELES
a quién debo todo lo que soy, agradezco eternamen-
te por todo el apoyo moral y económico que siempre
fueron un estímulo de impulso a culminar satisfac-
toriamente mi carrera profesional.**

**A mi familia que como un testimonio de
finito aprecio y eterno agradecimiento por
el apoyo moral que siempre me han brinda-
do y con el cual, he logrado terminar mi ca-
rreira profesional.**

C O N T E N I D O

INTRODUCCION.....	1
-------------------	---

CAPITULOS

1. OBJETIVO.....	
------------------	--

1.1. General.....	4
1.2. Especifico.....	4
1.3. Particular.....	4

2. ESTUDIO DE AREA CLINICA.....	
---------------------------------	--

2.1. Antecedentes históricos del Hospital General de México.....	5
2.2. Unidad de Farmacología Clínica.....	10
2.2.1. Antecedentes históricos de la Farmacología de México.....	10
2.2.2. Antecedentes históricos de la Unidad de Farmacología Clínica.....	13
2.2.3. Objetivos de la Unidad.....	19
2.2.4. Metas de la Unidad.....	20
2.2.5. Funciones de la Unidad.....	21
2.2.6. Organigrama de la Unidad.....	22
2.2.7. Recursos Humanos.....	24
2.2.8. Planta Física.....	25
2.2.8.1. Croquis de la Unidad.....	26
2.2.9. Material y Equipo existente en la Unidad de Farmacología Clínica.....	27

3. MARCO TEORICO.....	30
3.1. Hidantoínas.....	30
3.2. Epilepsia.....	35
3.3. Factores adquiridos en la Etiología de la Eilepsia.....	42
4. DESARROLLO DEL PROTOCOLO DE FENITOINA.....	45
4.1. Introducción	45
4.2. Planteamiento del problema.....	60
4.3. Justificación del protocolo.....	61
4.4. Hipótesis.....	62
4.5. Objetivos del protocolo.....	62
4.6. Metodología.....	63
4.7. Definición de variables.....	65
4.8. Procedimientos.....	66
5. ETICA Y LEGISLACION EN LAS INVESTIGACIONES EN LOS SERES HUMANOS	69
6. ACTIVIDADES DEL PASANTE.....	72
7. RESULTADOS DEL PROTOCOLO.....	78
8. CONCLUSIONES.....	91
8.1. Del Protocolo.....	91
8.2. Del Informe.....	93
9. ANEXOS.....	95
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	117

INTRODUCCION:

El presente informe se ha estructurado con la finalidad de analizar como actua la fenitoína en el tratamiento de la epilepsia.

Este trabajo permite evaluar el resultado de las reacciones y el efecto del medicamento utilizando con las dosis preescritas, y observando el mejoramiento del paciente.

Dentro de los padecimientos más frecuentes del sistema nervioso central se encuentra la epilepsia, con una incidencia en México de 50 por 1000 en niños preescolares, y de 7 por 1000 en escolares. Para su tratamiento medicamentoso existen varios anticonvulsivos, siendo la fenitoína uno de los farmacos que se utilizan más en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud. (S.S.) ; principalmente para las crisis tónico - clónicas generalizadas. Se han reportado que se logra mayor eficacia através de establecer la dosis que se ajusta a las características Clínico - Farmacológicas.

Por lo anterior, se motivó a realizar la siguiente investigación para conocer dichas características utilizando muestras representativas de la poblacion con este padecimiento.

Por otro lado se conoce que existen una correlación pobre entre la dosis administrada de fenitoína y su concentración plasmática o de los efectos farmacológicos que se presenta, por ello se decidió correlacionar las concentraciones plasmáticas del fármaco con su eficiencia para establecer un mejor criterio en la dosificación y tratamiento.

La Unidad de Farmacología Clínica brinda la oportunidad para los pasantes de Licenciatura en Enfermería y Obstetricia, realicen el servicio social, ya que de ésta manera se aplicaran los conocimientos teórico-prácticos adquiridos a través de nuestra formación académica. Al practicar directamente en los protocolos de investigación de dicha Unidad Farmacológica.

En el capítulo primero se describen los objetivos del informe, los cuales se plantearon para su elaboración.

En el segundo capítulo se muestra el estudio de área clínica en el cual se describen, los antecedentes históricos del Hospital General de México, y de la Unidad de Farmacología Clínica, así como sus objetivos, metas, funciones, material y equipo.

En el tercer capítulo se desarrolla el marco teórico conceptual del fármaco utilizando en el padecimiento de la epilepsia, como es la Hidantoína.

En el cuarto capítulo se demuestra el diseño del protocolo de investigación de fenitoína.

En el quinto capítulo se muestran los aspectos de mayor importancia como lo es la ética y legislación en las investigaciones en los seres humanos.

En el sexto capítulo se describen las actividades desarrolladas por el pasante.

En el séptimo capítulo se demuestran los resultados obtenidos de la investigación.

En el octavo capítulo se dan a conocer las conclusiones a que se llegaron del informe, como del protocolo.

El noveno capítulo se integran los anexos.

En el décimo capítulo y último se dan a conocer las referencias bibliográficas.

1. OBJETIVOS

1.1. GENERAL

Dar a conocer las actividades realizadas durante el servicio social, en la Unidad de Farmacología Clínica, a las Autoridades de la Coordinación de Servicio Social de la Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia (E.N.E.O).

1.2. ESPECIFICOS

Utilizar el presente informe como guía para el desarrollo y aplicación del examen profesional.

Contar con un documento de consulta que contenga principales elementos del protocolo de investigación de fenitoína.

1.3. PARTICULARES

Aplicar los conocimientos teórico - prácticos, juicio crítico y pensamiento reflexivo, obtenidos durante la formación académica durante el servicio social.

Concluir el proceso enseñanza - aprendizaje en la atención del paciente pediátrico epiléptico.

2. ESTUDIO DE AREA CLINICA

2.1. ANTECEDENTES HISTORICOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

AÑOS.

- 1895.** Noviembre 22. El General Manuel González Cosío ministro de Gobernación nombra al Dr. Eduardo Liceága y al Ing. Roberto Gayol, Director Médico y Constructor respectivamente del proyecto Hospital Genel.
- 1896.** Se inician las obras del Hospital General al Suroeste de la Ciudad en un terreno cedido por el señor Pedro Serrano.
- 1899.** Primera piedra del Hospital General.
- 1905.** El 5 de febrero se realiza la inauguración del Hospital General por el presidente de la República Mexicana el General Porfirio Díaz, siendo Secretario de Gobernación el General Manuel González Cisío, primer director el Doctor Fernando López.
- 1908.** Administrador de nuevos terrenos al sur del hospital en prevención de su crecimiento y para construir el edificio de la Escuela Nacional de Medicina, así como su internado.
- 1920.** Se realiza la inauguración del servicio de Radioterapia.

AÑOS:

- 1924.** Siendo Director del Hospital General el Doctor Genaro Escalona nombra al Doctor Ignacio Chávez para organizar el pabellón 21 exclusivamente para Cardiología, al Doctor Abraham Ayala González para organizar el pabellón II para Gastro-entero-
rología y al Doctor Aquilino Villanueva para organizar el pabellón 5 para vías urina-
rias.
- 1924.** Se funda la Revista Médica del Hospital General, siendo su primer director el Doctor Everardo Landa.
- 1925.** Se adquieren nuevas dosis de Radium llega la primera remesa de equipo de Cardio-
logía adquirido en Francia por el Doctor Ignacio Chávez. Se adquieren nuevas re-
mesas y arsenal para la sala de operaciones, una cámara micro-fotográfica y un -
microscopio coreano.
- 1926.** Se construye el pabellón 22 una sala de operaciones para ojos, nariz, oído y gargan-
ta, una sala de broncoscopia y un laboratorio especial del pabellón.
- Instalación en el pabellón de vías urinarias altas, un aparato para Pielografías y una
cámara para Cistoscopías.
- Se adopto el sistema Kardex para el registro de los pacientes.

AÑOS:

- 1927.** Se funda la Sociedad Médica del Hospital General, el 16 de julio se realiza la inauguración del pabellón de Cardiología, primer paso para el futuro Instituto Nacional de Cardiología, queda a cargo del pabellón el Doctor Ignacio Chávez.

En México se inicia en ese pabellón la Electro-cardiografía con un aparato construido por Boullitte.

- 1928.** Técnica de Duodenoyeyunostomía por los doctores Dario Fernández y Abraham Ayala González.

- 1931.** Inauguración del nuevo pabellón de Urología a cargo del Doctor Aquilino Villanueva las obras se iniciaron en el año anterior. Este pabellón fue en México la primera Unidad completa para clínica del riñón.

- 1934.** Inauguración del pabellón de Cirugía para pensionistas Gastón Melo. Inauguración del pabellón de Maternidad con fondos del legado, Dolores Saenz de Lavie.

- 1936.** Es director del Hospital General por pocos meses el Doctor Abraham Ayala González.

Se funda la Sociedad de Gastroenterología con sede en el Hospital General, aparece la revista de Gastroenterología.

Se funda la Sociedad Mexicana de Urología.

AÑOS:

- 1937.** El 27 de junio se inaugura la nueva Unidad de Gastroenterología con sala de rayos X sala de operaciones, comedor y demás servicios de exploración y tratamiento propios de la Unidad.

Se crean las Unidades de Cancerología, Tuberculosis y Dermatología.

Se crea la Hemeroteca del Hospital General.

Se crea el puesto de Médico Residente.

- 1939.** Se crea al Servicio de Neurocirugía a cargo del Doctor Clemente Robles.

Organización de la Hemeroteca de la Sociedad Médica del Hospital General, contando con 135 revistas.

Se crea el laboratorio de Alérgia a cargo del Doctor Salazar Mellón.

- 1940.** Es enviada a Polonia la vacuna contra el tifo preparada en el Hospital General de México.

El Doctor Julio César Graham propone el uso de la colposcopia para la identificación del cáncer incipiente en el cérvix.

- 1941.** Se funda la Sociedad Interamericana de Hospitales siendo su primer presidente el Doctor Gustavo Baz se establece el Departamento de Bio-estadística.

AÑOS:

- 1942.** Se instala en el pabellón 7 el servicio de Neuro-Cirugía a cargo del Doctor Clemente Robles, y un electroencefalógrafo construido por el Doctor Teodoro Flores.
- 1943.** Se establece la Unidad para transfusiones, con Banco de Sangre y equipo para separar plasma, a cargo del Doctor Rodolfo Ayala González.
- 1944.** Se realiza la inauguración del Instituto Nacional de Cardiología.
- 1945.** Es nombrado Director del Hospital General el Doctor Abraham Ayala González por segunda vez.

Se inaugura el Instituto de Nutrición en el pabellón 9 del Hospital General a cargo del Doctor Salvador Zubirán, siendo colaborador el Doctor Bernardo Sepúlveda.

Se crea la oficina de Enseñanza e Investigación Médica a cargo del Doctor Luis Gómez Pimienta.

- 1946.** Se crea el laboratorio de Endocrinología.

Se realiza el proyecto de creación del Departamento de Medicina Experimental.(1)

(1) Francisco Fernández del Castillo, ANTECEDENTE Y EVALUACION Reseña histórica, Hospital General de México. Ed. ARS, México, 1946. pp: 89 - 95.

2.2. UNIDAD DE FARMACOLOGIA CLINICA

2.2.1. ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA FARMACOLOGIA EN MEXICO.

Desde el punto de vista histórico, lo que podría llamarse la primera Farmacopea Mexicana, la hizo Martín de la Cruz, un herbolero azteca, misma que fue traducida al latín por Juan Badiano. Después la Academia de Farmacia y la Sociedad Farmacéutica Mexicana publicaron una serie de Farmacopeas en los siglos XVIII, XIX y principios del XX, hasta que en el año de 1925 por Decreto del Presidente Calles la Secretaría de Salubridad publicó la primera Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, encontrándose en vigor actualmente la 4ta. edición de la misma publicada en 1973.

El Dr. Guillermo Soberón en acuerdo del 26 de septiembre de 1984, establece la Comisión Permanente de la Farmacopea, como un cuerpo asesor a la Secretaría de Salud (en ese momento Secretaria de Salubridad y Asistencia).

Debido a que el Consejo Directivo participan los directores y presidentes de las Instituciones y Asociaciones participantes, estos organismos nombran expertos que integran 12 comités de trabajo que son los siguientes:

Farmacéuticas de Referencia, Asociación Farmacéutica Politécnica, Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Investigación y Estudios Avanzados. La mencionada Comisión esta integrada por las Instituciones del Sector Salud, como lo son: La Secretaría de Salud, el Consejo de Salubridad General, Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado y el Laboratorio de Salud Pública y por la Asociación de Profesiones como son: La Academia Nacional de Medicina, el Colegio Nacional de Químicos Farmacobiólogos, Producción Químico Farmacéutica, Asociación Farmacéutica Mexicana, Comité Mexicano de Sustancias

La comisión tiene como objeto principal participar en la revisión y actualización de la Farmacopea Mexicana y sus Adendas, cabe aclarar que la Farmacopea es el libro Ley de los medicamentos en el se establecen las especificaciones que deben cumplir tanto los fármacos como los medicamentos que se producen y consumen en el país.

Debido a que en el Consejo Directivo participan los directores y presidentes de las Instituciones y Asociaciones participantes, estos organismos nombran expertos que integran 12 comités de trabajo que son los siguientes:

1. Inclusión Exclusión de Medicamentos.
2. Expedientes.
3. Consulta a la Industria.
4. Métodos de Bioensayo y Estadística.
5. Métodos Generales de Análisis y Reactivos.
6. Preparados Farmacéuticos.
7. Fármacos.
8. Neomenclatura y Terminología.
9. Sustancias y Terminología.
10. Pruebas de Productos Biológicos.
11. Envases Primarios.
12. Pruebas de Laboratorio.

Para la elaboración de monografías, se toma en consideración tanto a los fabricantes de fármacos como a los de medicamentos, con el objeto de lograr un consenso en las especificaciones a establecerse.

Una monografía en general debe contar con el nombre genérico, nombre químico, fórmula condensada, peso molecular, fórmula desarrollada, precauciones en casos específicos, contenido expresado en porcentaje, base anhidra, sustancia de referencia (en caso de que haya sustancia de referencia), precauciones para el uso de la sustancia de referencia, descripción, solubilidad, claridad de la solución, color de la solución de acuerdo con las tablas farmacopéicas de los colores, ensayos de identidad, espectrofotometría, infrarojo, ultravioleta visible, cromatografía en capa delgada, reacciones para la obtención de un derivado al que se determine la temperatura de fusión, índice de refrigeración, densidad, viscosidad, ensayo de pureza, valoración, conservación, indicaciones y dosis.

Además deben especificarse apariencias, color, olor, pH, viscosidad, volumen promedio, variación de volumen y principios activos, valoración de los principios activos, cuenta bacteriana, identificación de patógenos, y presencia de contaminantes, en cada caso las pruebas que se realizan presentan variaciones según sea necesario. (2)

(2) **José Rojas Ramírez, UNAM-Facultad de Medicina, HGM,SS.**
Simposio, La Farmacología Clínica en México Estado Actual y Perspectivas. Ed. Talleres Gráficos de la Facultad de Medicina, UNAM, 1a. Edición, México 1985. pp. 65 - 67.

2.2.2. ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA UNIDAD DE FARMACOLOGIA CLINICA.

La Farmacología Clínica es la disciplina médica que tiene como propósito general el de establecer la eficacia y seguridad de los medicamentos para el hombre, por ello requiere de estrecha relación con el área de investigación particularmente con la Química medicinal, la Farmacología preclínica, la Toxicología y la Farmacia, así como, con las ciencias médicas de las distintas modalidades.

El campo de la Farmacología ha tenido un gran avance en las últimas décadas, el beneficio obtenido en diversas áreas del tratamiento médico, paralelamente a éste, la comunidad médica acordó que el empleo de fármacos sea precedido de estudios clínicos bien planteados, bien diseñados y éticamente aceptados, que permitan llevar a cabo las más adecuadas tomas de decisiones sobre las aplicaciones terapéuticas, buscando siempre el beneficio del paciente.

En nuestro medio, la Farmacología es una de las disciplinas menos desarrolladas; por diferentes cuestiones. Dentro de los impedimentos que existen para su desarrollo tenemos: La escases de investigaciones orientadas al desarrollo de nuevos medicamentos, prevalencia de estudios de carácter promocional que tiene poco interes académico, por otro lado hay ausencia de programas de formación de personal académico altamente capacitado.

La importancia científica de la Farmacología Clínica, su deficiente desarrollo en nuestro medio y su influencia sobre la calidad de atención médica son razones que justifican ampliamente la creación de una Unidad de Farmacología Clínica. Además se consideró otra razón fundamental: la existencia del programa universitario de carácter interdisciplinario "INVESTIGACION QUIMICO BIOLOGICA PARA EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS".

El desarrollo de un nuevo medicamento requiere de estudios exhaustivos para identificar y caracterizar la actividad biológica potencialmente útil en la terapéutica, es por ello que con participación activa de facultades e instituciones uniendo esfuerzos, conocimientos y experiencias son participes de que se lleve a cabo esta creación.

Puede observarse que desde 1981, se contemplo la posibilidad de contar con una Unidad de Farmacología Clínica dependiente de la Universidad Nacional Autónoma de México y de la Secretaría de Salud.

Estimulados por el convenio de colaboración entre la Universidad Nacional Autónoma de México y la Secretaría de Salud, firmado el 26 de enero de 1984. La idea de crear una Unidad de Farmacología Clínica cobró fuerza y la Jefatura del Departamento de Farmacología inició las gestiones correspondientes, al igual que construye un diseño de un programa específico derivado del convenio de colaboración antes citado.

En el documento se refiere en que ambas instituciones decidieron unir esfuerzos para el desarrollo de proyectos, conjuntos de investigación, intercambio de personal académico, información científica, técnica y asistencial.

El documento firmado se refiere a la formación de una unidad de investigación y formación de recursos humanos en Farmacología Clínica entre la Universidad Nacional Autónoma de México y la Secretaría de Salud, para lo cual se vinculó la función asistencial y de servicio del Hospital General de México de la Secretaría de Salud, con la docencia e investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, con el fin de construir un grupo interdisciplinario que lleve a cabo estudios de Farmacología Clínica, impulse y estienda la docencia y la investigación en el campo y propicie el desarrollo tecnológico y la formación de recursos humanos.

El 27 de junio de 1985, el Dr. Guillermo Soberón Acevedo Secretario de Salud, en presencia del Dr. Rodolfo Díaz Perchea Director del Hospital General de México y el Dr. Fernando Cano Valle Director de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, declaró inauguradas las actividades de la Unidad de Farmacología Clínica.

A partir de esta fecha la Unidad comienza a funcionar trabajando en varios protocolos de investigación, siendo el Dr. José Antonio Rojas el Jefe de la Unidad. (3)

(3) **IBIDEM**, pp. 69 - 75.

UNIDAD DE FARMACOLOGIA CLINICA U.N.A.M - S.S.

La farmacología clínica tiene como propósito generar el establecer la eficacia y seguridad de los medicamentos que se emplean en la especie humana, así mismo, su desarrollo conlleva el compromiso de emplear los principios básicos del método experimental y de respetar y aplicar las normas éticas y legales propias de las investigaciones en seres humanos.

La farmacología clínica, al igual que otras disciplinas científicas, tiene la tarea de producir nuevos conocimientos y cumple con diversas funciones de las cuales cabe destacar que esta disciplina fomenta el uso racional de medicamentos, participa activamente en la formación de recursos humanos de alto nivel académico y desempeña un papel importante en el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos.

En relación al desarrollo de nuevos medicamentos los estudios clínicos cumplen varios objetivos específicos y en forma práctica se les clasifica en 3 fases principales:

La fase I.- Que implica la primera ocasión en que una nueva molécula estará en contacto con la especie humana, tiene los siguientes propósitos: a) identificar los efectos que produce el fármaco en dicha especie; b) determinar la susceptibilidad humana a las acciones del fármaco; c) obtener información relevante sobre la farmacocinética integral.

Estos estudios se llevan a cabo en un grupo limitado de voluntarios sanos.

Los estudios de la fase II.- Que se realizan en un grupo de pacientes afectados por enfermedades para la cual fue creado el fármaco, están orientadas a dos propósitos principales: a) evaluar por primera vez en enfermos la eficacia y la seguridad del fármaco; y b) encontrar la dosis y esquemas terapéuticos apropiados.

Los propósitos de la fase III.- a) confirmar la eficacia y seguridad observadas en la fase II; b) establecer la eficacia y seguridad relativas del medicamento; c) encontrar los esquemas óptimos de dosificación. En esta fase se trata de un ensayo clínico múltiple en el que participa un mayor número de pacientes, varios grupos de investigadores y diversos hospitales y países.

Son estas las tres fases auténticas de la farmacología clínica y su desarrollo, requiere de un protocolo de investigación detallado, cuyo diseño experimental sea adecuado al problema en estudio, acatado a lo largo del experimento y autorizado por las comisiones de ética y técnicas correspondientes.

Dentro del plan de trabajo de la Unidad de Farmacología Clínica se contemplaron diversos objetivos, de ellos se mencionan los más importantes.

1.- Elaborar protocolos de investigación de alto nivel académico, cuyos temas atiendan a los objetivos generales del programa, que contribuyan al avance del conocimiento y coadyudar a la solución en problemas relevantes en el campo médico.

A la fecha se han elaborado los siguientes protocolos de investigación, en cada caso se señala entre paréntesis el servicio médico del Hospital que participará en el estudio:

- Oscilaciones rítmicas de los elementos formes de la sangre en individuos sanos y en pacientes leucémicos. Control farmacológico. (Hematología)

- Farmacocinética clínica de arabinósido de citocina. (Hematología)

- Efecto de los glucocorticoides sobre la inducción de receptores Fc y C3 de células mieloides de leucocitos de sangre periférica humana. (Hematología)

- Evaluación de subpoblaciones linfocitarias por medio de anticuerpos monoclonales en pacientes con leucemia aguda y linfoma. (Hematología)

- Alteraciones en los patrones citogenéticos en pacientes con leucemia aguda secundaria a quimioterapia. (Hematología)

- Patrón de uso de medicamentos en el medio hospitalarios. I Antimicrobianos. (Infectología)

- Oscilaciones rítmicas de la presión arterial. Efecto de diversos esquemas de tratamiento. (Medicina Interna)

- Estudio clínico y farmacocinético de las asociaciones de diazepam-meperidina en la broncoscopia. (Neumología) 4.

2.2.3 OBJETIVOS DE LA UNIDAD

- Realizar proyectos de investigación Farmacológica que apoyen investigaciones clínicas y de servicio de salud aprobadas por la Comisión de Investigación y Ética del Hospital General de México.

- Promover e impulsar las investigaciones interdisciplinarias en la Farmacología Clínica.

- Efectuar estudios Farmacológicos que apoyen las actividades diagnósticas y terapéuticas que se llevan a cabo en medicina crítica del Hospital General de México.

- Formar y entrenar recursos calificados para desarrollar y utilizar estas técnicas y aplicarlas a proyectos de investigación relacionados con el estudio y desarrollo de nuevos medicamentos y estrategias para el control del fármaco en las enfermedades más frecuentes en el país.

- Contribuir a identificar, prevenir y solucionar los principales problemas relacionados con el área de la Farmacología Clínica y con el manejo, uso y consumo de medicamentos así como, los efectos adversos. (5)

5. IBIDEM. PP. 14 - 22

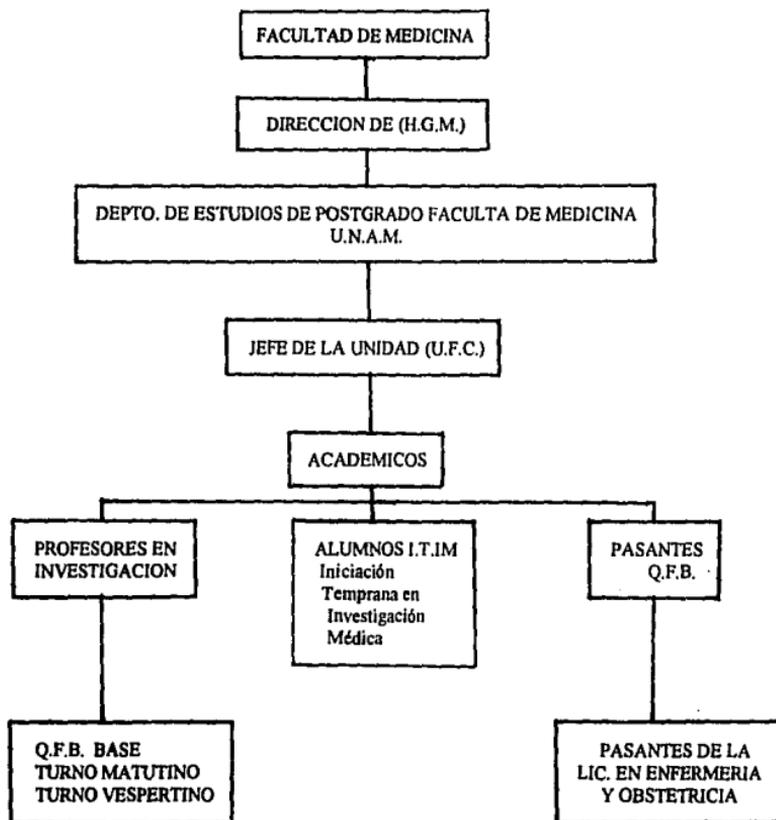
2.2.4. METAS DE LA UNIDAD

- Aprobación y firma del convenio.
- Establecimiento de la infraestructura.
- Trabajar en un mínimo de 10 proyectos de investigación.
- Lograr la participación del personal médico del Hospital General de México en un 100 % de los proyectos de la unidad.
- Lograr la participación de enfermería del Hospital General de México en un 100% en los proyectos de la unidad.
- Implementar la metodología necesaria para los estudios de Farmacocinética.
- Presentar un mínimo de 10 trabajos de investigación en congresos científicos.
- Publicar un mínimo de 6 artículos de divulgación.
- Poner en marcha los estudios que permitan identificar el patrón de uso global y particular de los medicamento.
- Diseñar un sistema de información toxicológica.
- Brindar asesoría y dirigir el trabajo de investigación por lo menos 10 alumnos de Licenciatura o (Servicio Social), Maestría o Doctorado. (6)

2.2.5. FUNCIONES DE LA UNIDAD

- Adquisición de nuevos conocimientos Farmacológicos.
- Desarrollo de medicamentos de vanguardia.
- Esquema de conocimientos más eficaces y seguros.
- Identificación, análisis, prevención y control de reacciones secundarias negativas.
- Identificar y analizar los factores que determinan que la población médica y no médica use medicamentos.
- Fomentar el uso racional y estrictamente bajo control médico de Fármacos
- Desarrollo de metodología para la investigación clínica.
- Educación Farmacológica profesional y general.
- Formación óptima de recursos humanos. (7)

2.2.6 ORGANIGRAMA DE LA UNIDAD DE FARMACOLOGIA CLINICA



FUENTE: Unidad de Farmacología Clínica
U.N.A.M. - H.G.M.SS

DESCRIPCION DEL ORGANIGRAMA

La unidad de Farmacología Clínica depende de la Universidad Nacional Autónoma de México - Hospital General de México, Secretaría de Salud. Tienen dentro de sus funciones la investigación, docencia y difusión de lo ahí realizado, cuenta con los recursos humanos y materiales suficientes para llevar a cabo lo antes mencionado, además de preparar a recursos humanos calificados en investigación y dar oportunidad de llevar a cabo la realización del servicio social a pasantes en el área de investigación.

2.2.7 RECURSOS HUMANOS

La Unidad de Farmacología Clínica de la Universidad Nacional Autónoma de México - Hospital General de México, Secretaría de Salud, cuentan con el siguiente personal:

- Jefe de la Unidad
- Químicos
- Farmacobiólogos para el turno matutino y vespertino
- Profesores en Investigación
- Estudiantes de Medicina
- Pasantes de Q.F.B.
- Pasantes de la Licenciatura en Enfermería y Obstetricia,
- Secretarias
- Mensajeros
- Una persona encargada de la limpieza

2.2.8. PLANTA FISICA

NOMBRE: Unidad de Farmacología Clínica

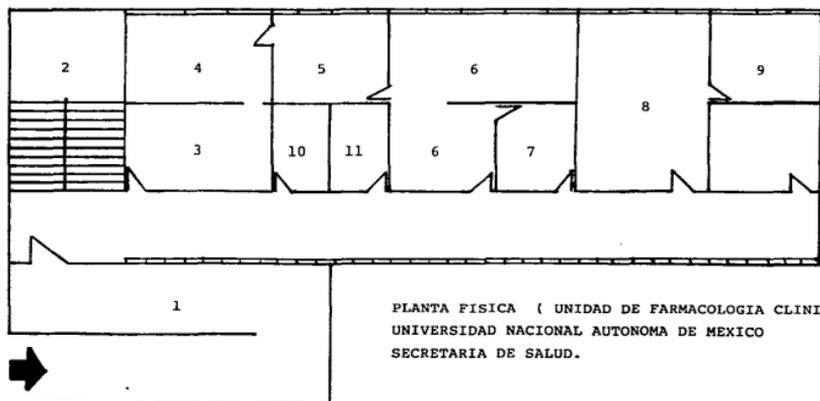
DEPENDENCIA: Facultad de Medicina de la
Universidad Autónoma de México
Hospital General de México
Secretaría de Salud.

UBICACION: Hospital General de México.
Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores
Estudios especiales (sótano)
Edificio No. 204.

NUMERACION DEL CROQUIS:

1. Acceso
2. Escaleras
3. Recepción
4. Oficina del Jefe de la Unidad
5. Oficina del Q.F. B.
6. Laboratorio
7. Oficina
8. Laboratorio
9. Oficina de enfermería
10. W.C.
11. W.C.

2.2.8.1 CROQUIS DE LA UNIDAD DE FARMACOLOGIA CLINICA



PLANTA FISICA (UNIDAD DE FARMACOLOGIA CLINICA)
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD.

2.2.9. MATERIAL Y EQUIPO EXISTENTE EN LA UNIDAD DE FARMACOLOGIA CLINICA

" MATERIAL Y EQUIPO DEL AREA DE HOSPITALIZACION "

SALA HOMBRES:

- 4 Tripies
- 2 Mesas de mayo
- 7 Camas
- 4 Bancos de altura
- 2 Lámparas de chicote
- 1 Ventilador
- 2 Baumanómetros móviles
- 1 Porta expedientes
- 4 Buros
- 1 Mesa pasteur
- 12 Lockers
- 2 Interfón
- 7 Colchas
- 8 Almohadas sin funda

SALA DE MUJERES:

4 Tripies

2 Baumanómetros empotrados

5 Camas

4 Buros

1 Ventilador

1 Perchero

1 Mesa pasteur

5 Almohadas con funda

5 Colchones

2 Interfón

" MATERIAL Y EQUIPO DEL AREA DE LABORATORIO "

- 1 Equipo de cromatografía
- 2 Porta cubetillas
- 100 Cubetillas
- 3 Matraces fondo plano de 1000 ml.
- 4 Matraces fondo plano de 500 ml.
- 5 Matraces fondo plano de 250 ml.
- 7 Matraces fondo plano de 125 ml.
- 1 Matraz redondo de 1000 ml.
- 1 Probeta de 1000 ml.
- 2 Probetas de 500 ml.
- 1 Centrifugadora de capilares
- 100 Tubos de plástico de ensayo
- 1000 Tubos capilares sin heparina
- 500 Tubos capilares con heparina
- 4 Vitrinas para formas farmacéuticas
- 1 Refrigerador
- 4 Pinzas para tubo de ensayo
- 1 Mechero bunsen
- 4 Tripies
- 2 Telas de alambre con asbesto
- 20 Lancetas
- 20 Jeringas de 20 cc.
- 20 Jeringas de 10 cc.
- 1 Equipo para determinación plasmática de fármacos a través del sistema de inmuno-ensayo enzimático antígeno - anticuerpo (EMIT)
- Espectrofotómetro S-III; procesador clínico CP-5000

3. MARCO TEORICO

3.1. HIDANTOINAS

FENITOINA (difenilhidantoína)

La fenitoína es una droga primaria para todos los tipos de epilepsia, excepto las crisis de ausencia. Se ha estudiado más a conciencia en el laboratorio y la clínica que cualquier otro agente antiepiléptico.

HISTORIA.

La fenitoína fue sintetizada en 1908 por Biltz, pero su actividad anticonvulsionante se descubrió en 1938 (Merritt y Putham, 1938 a). En contraste con el descubrimiento accidental anterior de las propiedades anticonvulsivas del bromuro y del fenobarbital, la fenitoína fue producto de una búsqueda entre derivados estructurales no sedantes del fenobarbital de agentes capaces de suprimir las convulsiones por electroshock en animales de laboratorio.

Fue introducida para el tratamiento sintomático de la epilepsia el mismo año (Merritt y Putham, 1938 b). El descubrimiento de la fenitoína fue un notable progreso. Como este agente no es sedante en dosis comunes, dejó establecido que los antiepilépticos no necesitan deteriorar la conciencia y estimuló la búsqueda de drogas de acción anticonvulsionante selectiva.

EFFECTOS FARMACOLOGICOS

Sistema nervioso central. La fenitoina ejerce su actividad antiepiléptica sin causar depresión general del SNC.

En dosis tóxicas pueden ocurrir signos exitatorios y a niveles letales un tipo de rigidez de descerebración. Las propiedades más fácilmente demostrables de la fenitoina son su capacidad para limitar el desarrollo de la actividad máxima de la crisis y para reducir la difusión del proceso comicial desde un foco activo. Ambos rasgos tienen indudable relación con su utilidad clínica.

La fenitoina puede inducir la remisión total de las crisis tónico-clónicas generalizadas y de algunas otras parciales, pero no elimina totalmente el aura sensitiva ni otro signo prodromico.

MECANISMO DE ACCION.

Un efecto estabilizador de la fenitoina es evidente en todas las membranas neuronales, incluso las de los nervios periféricos, y probablemente en todas las membranas excitables y no excitables. En una variedad de sistemas se ha observado que la fenitoina disminuye el flujo en reposo de los iones de sodio y de las corrientes de sodio que fluyen durante los potenciales de acción o la despolarización químicamente inducida. Además, la entrada del ion calcio durante la despolarización está disminuida en forma independiente o a consecuencia de la menor concentración intracelular de sodio. La fenitoina también puede demorar la activación de la corriente hacia el exterior de potasio durante un potencial de acción lo cual prolonga el periodo refractario. Los episodios de descargas reiteradas por pasaje de corriente dentro de las células son muy sensibles a la supresión por la fenitoina. Aunque estos efectos iónicos suelen distinguirse en forma cuantitativa y cualitativa de los producidos por los anestésicos locales, pocas veces se han demostrado a concentraciones de fenitoina de 10mm o menos, o sea la máxima concentración plasmática de droga libre que se tolera generalmente durante el tratamiento.

ABSORCION, DISTRIBUCION, BIOTRANSFORMACION Y EXCRESION.

Las características farmacocinéticas de la fenitoína están marcadamente influidas por su poca hidrosolubilidad y su eliminación dependiente de la dosis. Su inactivación por el sistema enzimático microsomal hepático es susceptible de inhibición por otras drogas.

La fenitoína es un ácido débil cuyo pK es aproximadamente 8.3; su hidrosolubilidad es limitada, incluso en el intestino. Por inyección intramuscular la droga precipita en el sitio de inyección y se absorbe lentamente, como si se hubiera administrado en un preparado de liberación prolongada.

La absorción de la fenitoína después de su ingestión oral es lenta; a veces variable y ocasionalmente incompleta. Se han detectado diferencias significativas en la biodisponibilidad de los preparados farmacéuticos orales. La concentración máxima después de una sola dosis puede producirse en el plasma entre la 3 y 12 horas posteriores. La absorción lenta durante la medicación atenúa durante las fluctuaciones de concentración de la droga entre la dosis. Una vez absorbida, la fenitoína se distribuye rápidamente en todos los tejidos y las concentraciones en el plasma y en el encéfalo se igualan a los pocos minutos de la inyección intravenosa.

La fenitoína se liga en gran parte (alrededor del 90%) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Una fracción mayor permanece libre en el neonato, en los pacientes con hipoalbuminemia y en los urémicos. La unión fraccionada en los tejidos, incluso en el encéfalo es aproximadamente la misma que en el plasma. De este modo su volumen aparente de distribución es de unos 0.6 a 0.7 litros por kilogramo, pero sería unas 10 veces mayor si se calcula sobre la base de la droga libre. La concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es igual a la fracción plasmática libre.

Menos del 5% de la fenitoína se excreta intacta por la orina. El resto se metaboliza principalmente por la acción de las enzimas microsomales hepáticas. El principal metabolito, el derivado parahidroxifenilico, es inactivo. Representa del 60 al 70% de una única dosis de la droga y una fracción algo menor durante la medicación crónica. Se excreta inicialmente con la bilis y luego por la orina, en gran parte como glucurónido. Otros metabolitos aparentemente inactivos son el dihidroxicatecol y su derivado 3 metoxi, y el dihidrodiol. En concentraciones plasmáticas menores de 10 mg/ml, la eliminación es exponencial (de primer orden); la vida media plasmática es de 6 a 24 horas.

En concentraciones mayores es aparente una eliminación dependiente de la dosis; la vida media plasmática aumenta con la concentración (dosis), quizá por que la reacción de hidroxilación se aproxima a la saturación o es inhibida por los metabolitos. Se detecto una limitación genéticamente determinada de la capacidad para metabolizar fenitoína.

TOXICIDAD

Los efectos tóxicos de la fenitoína dependen de la vía y de la duración de la exposición, además de la dosis.

Cuando se administra por vía intravenosa a velocidad excesiva en el tratamiento de emergencia de arritmias cardíacas o estado epiléptico, los signos tóxicos más notables son arritmias cardíacas acompañadas o no de hipotensión o de presión del SNC. Aunque la toxicidad cardíaca ocurre con mayor frecuencia en pacientes ancianos y en los que tienen una cardiopatía comprobada, también pueden presentarse en pacientes jóvenes y sanos. Estas complicaciones se reducen a un mínimo administrado con lentitud soluciones diluidas de la droga.

La sobredosis por vía oral produce con preferencia signos imputables al cerebelo y al sistema vestibular dando como resultado cambios en la conducta, mayor frecuencia de las crisis, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia, y anemia megaloblástica. El hirsutismo es un efecto indeseable en las mujeres jóvenes. Los efectos adversos serios como los cutáneos, en la médula ósea y el hígado, son probablemente manifestaciones de alergia a la droga. La toxicidad en el sistema nervioso central y periférico es el efecto más constante de la sobre dosis de la fenitoína. Nistagmo, ataxia, diplopía, vértigo y otros efectos cerebrotvestibulares, también hay visión borrosa, midriasis, oftalmoplejía y reflejos tendinosos hiperactivos los efectos sobre la conducta incluyen hiperactividad, confusión, locuacidad incoherente, embotamiento, somnolencia y alucinaciones.

CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE LA DROGA

Por lo general se observa buena correlación entre la concentración plasmática total de la fenitoína y el efecto clínico. De este modo, el control de las crisis se obtiene generalmente con concentraciones mayores de 10 mg/ml, y los efectos tóxicos como el nistagmo aparecen alrededor de los 20 mg/ml y el letargo con 40 mg/ml.

El grado de fijación a las proteínas de la fenitoína y por ende la concentración plasmática de la droga libre en cualquier concentración dada total varían de un paciente a otro.

Estos factores pueden complicar la interpretación de las concentraciones medidas de la droga. Como los signos clínicos de toxicidad concuerdan con la concentración de la droga no fijada, algunos pacientes obtienen un buen control de las convulsiones sin manifestaciones de toxicidad sólo cuando la concentración de fenitoína supera el límite máximo terapéutico usual. (8)

3.2. EPILEPSIA

CONCEPTO Y DEFINICION:

La epilepsia no es una enfermedad, sino un proceso sindrómico muy frecuente y que puede obedecer a múltiples causas. Hay que distinguir dos conceptos fundamentales: 1) el de crisis epiléptica y 2) el de epilepsia.

La crisis epiléptica es la expresión clínica de la hiperactividad o descarga paroxística de un grupo determinado de neuronas cerebrales. Puede manifestarse por una alteración súbita del estado de conciencia, por fenómenos motores y/o sensitivo-sensorial anormales, y por una alteración de la respuesta del individuo ante su entorno.

La epilepsia es aquella entidad en la cual las crisis así definidas tienden a repetirse crónicamente. Es evidente por lo tanto, que nunca se calificará de epiléptico a un paciente sin haber comprobado el carácter repetitivo de sus crisis epilépticas.

CLASIFICACION DE LAS CRISIS EPILEPTICAS

Esta clasificación es anatomoclínica-electroencefalográfica y según ella se distinguen cuatro grandes grupos de crisis epilépticas:

- I. Crisis Generalizadas
- II. Crisis Parciales
- III. Crisis Unilaterales
- IV. Crisis sin Clasificar

I. CRISIS GENERALIZADAS

Son aquellas en las que los fenómenos clínicos no determinan ningún signo o síntoma atribuible a un sistema anatómico y/o funcional localizado en un hemisferio. Dejan habitualmente una alteración inicial de la conciencia, fenómenos motores generalizados o al menos bilaterales y bastantes simétricos y se acompañan, a veces, de una descarga vegetativa global. Las alteraciones del EEG tienen un inicio bilateral, sincrónico y simétrico en ambos hemisferios y la descarga neuronal responsable de las crisis se asienta, o bien en toda la sustancia gris, o al menos en la mayor parte de ella, simultáneamente en los dos lados. Esto es así tanto en el trazo crítico como en el intercrítico. El registro crítico es variable según el tipo de crisis. Los paroxismos intercríticos son, con excepción de los espasmos infantiles, puntas ondas.

La etiología de las crisis generalizadas es variada. Algunas cursan con lesiones cerebrales, difusas o múltiples, la edad de aparición también es variable y así las hay que aparecen a los pocos meses de vida (espasmos infantiles), otras en la infancia (tónicas, clónicas, atónicas, etc.), y otras a cualquier edad (crisis tónica - clónicas).

1.- AUSENCIAS

Son crisis de breve duración caracterizadas, sobre todo, por una alteración (atenuación o disolución) del estado de conciencia. En atención a su sintomatología clínica se distinguen dos tipos de ausencia: simples y complejas.

La ausencia simple se caracteriza únicamente por un trastorno de la conciencia, durante el cual el enfermo interrumpe cualquier acto motor que estuviese realizando en aquel momento. La duración es de pocos segundos, soliendo variar de 5 a 60 segundos.

La ausencia compleja se caracteriza porque el trastorno se le añaden a otros fenómenos.

- Fenómenos clónicos, bilaterales y simétricos, que afectan principalmente a los miembros superiores y a veces también a la cara y los miembros inferiores (ausencias mioclónicas).
- Fenómenos de aumento de tono postural, provocando la caída hacia atrás del paciente (ausencia retropulsiva).
- Disminución o abolición del tono postural (ausencia atónica)

2. MIOCLONICAS EPILEPTICAS MASIVAS BILATERALES

Consiste en contracciones bruscas que afectan a las extremidades superiores y/o las inferiores e interesan en ocasiones a la musculatura facial.

3. ESPASMOS INFANTILES

Se caracterizan por una breve contracción tónica, más en flexión que en extensión, de las extremidades superiores y/o inferiores y/o de la cabeza, la contracción dura de uno a tres segundos.

4. CRISIS CLONICAS

Son poco frecuentes. Se caracterizan clínicamente por sacudidas clónicas bilaterales de poca amplitud que afectan a las facies y/o miembros superiores. Tiene una duración variable y cursan con abolición del estado de conciencia, que se recupera tanto más rápidamente cuanto más breve haya sido la crisis.

5. CRISIS TONICAS

Se caracteriza por contracciones tónicas de los miembros superiores y/o inferiores y/o de la cabeza de cinco a treinta segundos de duración. Son características de las epilepsias generalizadas secundarias con lesiones cerebrales más o menos difusas. De aparición preferentemente en la infancia, a partir del segundo año de vida, suceden a veces a los espasmos infantiles.

6. CRISIS TONICO-CLONICAS

Se caracterizan clínicamente por una pérdida de la conciencia inicial con caída al suelo, contracción tónica generalizada, seguida de convulsiones clónicas, bilaterales y que afectan a todo el cuerpo y a continuación de coma profundo de más o menos duración.

7. CRISIS ATONICAS

En estas crisis la manifestación clínica fundamental es la pérdida del tono postural, que provoca la caída del enfermo. Pueden ser de dos tipos, según de la duración de la pérdida del tono postural.

a) De duración corta: Es el llamado drop attack epiléptico, en el que el enfermo se ve bruscamente proyectado al suelo. La caída es instantánea y brutal; a veces puede ir precedida de una mioclonia masiva más o menos visible.

b) De duración más larga: La pérdida del tono postural es de varios minutos.

II. CRISIS PARCIALES O CRISIS DE COMIENZO FOCAL

Son aquellas crisis cuya semiología electrónica es atribuible a la activación de un sistema anatómico y/o funcional de neuronas limitado a una parte de un solo hemisferio. El tipo clínico de crisis depende de la localización de la descarga y sintomatología, elemental o compleja de la misma, de que la descarga interese a un sistema funcional neuronal homogéneo y específico o a uno de asociación inespecífico.

La etiología de estas crisis, debidas generalmente a una lesión encefálica focal, se halla en relación con una gran variedad de causas y su enumeración representaría un repaso de toda la patología encefálica. Los factores constitucionales también pueden ser importantes (umbral epileptogénico), pero siempre mucho menos que las generalizadas.

Se presentan en cualquier edad, si bien son más frecuentes en el adulto, lo que contrasta también con las crisis generalizadas que predominan en la infancia.

A) CRISIS PARCIALES CON SINTOMATOLOGIA ELEMENTAL.

Son el resultado de una descarga neuronal a nivel del área motora primaria. Se caracterizan por la presencia de contracciones clónicas desde el inicio, o precedidas de una breve contracción tónica. Estas manifestaciones motoras son unilaterales y evidentemente del lado opuesto al de la lesión. Un hecho característico es el que se presentan, ya de entrada en todo el territorio interesado y no se "EXTIENDEN" (no se propagan como las jacksonianas). La conciencia habitualmente, no se altera; el paciente "ASISTE" a sus crisis.

Otra de las características de esta crisis epilépticas son el de que se presentan las llamadas **auras** o crisis somato-sensitivas. Se caracterizan por la presencia de manifestaciones precedentes a las crisis, somato-estésicas (parestesias) u otros síntomas sensitivos (dolores, sensación de calor, frío, pesadez gástrica, vómito, náusea, etc.)

B) CRISIS PARCIALES CON SINTOMATOLOGIA COMPLEJA

Son las denominadas "pseudoausencias del lóbulo temporal" la alteración de la conciencia no es aislada, aunque constituye el signo fundamental, y así una observación atenta del paciente permite descubrir otros signos, como pueden ser automatismos masticatorios, gestuales, etc. También en las complejas son de áreas asociativas con sintomatología psicosensores. Se distinguen según el sistema sensorial afectado pueden aparecer: ilusiones visuales, auditivas, olfatorias, gustativas, alucinaciones.

III CRISIS UNILATERALES

Dependen de una descarga masiva, sobre un hemisferio y tienen el mismo significado que las descargas generalizadas ignorándose todavía con precisión la causa que motiva la descarga sea unilateral. Estas crisis son propias de la infancia, que se ven hasta la pubertad, y no es infrecuente que dejen una hemiplejía de horas de duración.

Clínicamente, se caracterizan por manifestaciones clónicas, tónicas o tónico-clónicas con o sin alteración de la conciencia expresándose de forma claramente predominante de un solo lado.

La etiología de las crisis unilaterales es variable pero al igual que en las generalizadas, la mayoría de las veces no suele hallarse una causa conocida.

IV. CRISIS EPOLEPTICAS INCLASIFICABLES

Este grupo incluye todas las crisis que no se adaptan de forma concreta a los modelos referidos. No se trata de formas particulares de epilepsia, sino que son casos de los que se dispone de poca información y por lo tanto, no son incluíbles en ninguno de los grupos anteriores. Pero se sigue investigando con la electroencefalografía neonatal y la tomografía axial computarizada. En los recién nacidos. (9)

3.3. FACTORES ADQUIRIDOS EN LA ETIOLOGIA DE LA EPILEPSIA

A) FACTORES CONNATALES

1. Anomalías del desarrollo (anomalías cromosómicas)
2. Factores prenatales (infecciones, drogas, anoxia)
3. Factores perinatales (trauma obstétrico, asfixia, infecciones, ictericia perinatal, prematuros)

B) ENFERMEDADES INFECCIOSAS

1. Meningitis (purulenta, tuberculosa, viral, parasitaria, por hongos)
2. Abscesos (epidural, suddural, cerebral)
3. Encefalitis (los diferentes tipos)
4. Convulsiones febriles (?)

C) FACTORES TOXICOS

1. Sustancias inorgánicas (monóxido de carbono, etc)
2. Sustancias orgánicas (alcohol, etc.)
3. Sustancias metálicas (arsenio, mercurio, etc)
4. Drogas
5. Enfermedades alérgicas (vacunación, etc.)
6. Otras (uremia, etc.)

D) TRAUMATISMOS O AGENTES FISICOS

1. Traumatismos craneales (hematoma o higroma subdurales, epidurales, cicatrices meníngocerebrales, postraumáticas.
2. Anoxia o hiperoxia

E) TRASTORNOS CIRCULATORIOS

1. Hemorragias (intracerebrales, subaracnoideas)
2. Isquemias (trombosis, embolias cerebrales, trombosis de senos venosos, arteriosclerosis, vasoespasmos)
3. Síncopes
4. Cambios hemáticos (anemia, diátesis hemorrágicas)

F) TRASTORNOS METABOLICOS Y DE NUTRICION

1. Electrolitos y balance hídrico
2. Metabolismo de los carbohidratos (hipoglicemia, diabetes, enfermedades de depósito de glicógeno)
3. Metabolismo de las proteínas (fenilcetonuria, porfiria)
4. Metabolismo de las grasas (enfermedad de depósito)
5. Deficiencia de vitaminas (piridoxina, etc.)
6. Trastornos endocrinos

G) NEOPLASIAS

1. Tumores primarios
2. Metástasis
3. Tumores y malformaciones vasculares

H) ENFERMEDADES DEGENERATIVAS Y HEREDOFAMILIARES

Leucoencefalitis, esclerosis tuberosa, degeneraciones cerebelosas con convulsiones etc.

I) CAUSAS PSICOGENICAS**J) CAUSAS DESCONOCIDAS**

Edad de comienzo	Causas más probables de epilepsia
0-2 años	1. Distocias 2. Enfermedades degenerativas congénita (atrofias cerebrales) 3. Malformaciones, hamartomas, 4. Facomatosis.
2-10 años	1. Distocias, 2. Pequeñas trombosis y encefalitis, 3. Traumas, 4. Epilepsia ideopática.
10-20 años	1. Epilepsia ideopática, 2. Traumatismo.
20-35 años	1. Traumatismo, 2. Neoplasias intracraneales
35-55 años	1. Neoplasias intracraneales, 2. Traumatismo, 3. Arteriosclerosis
55-75 años	1. Arteriosclerosis, 2. Neoplasias intracraneales. (10)

4. DESARROLLO DEL PROTOCOLO DE FENITOINA

4.1. INTRODUCCION

Uno de los desordenes del Sistema Nervioso Central más común es la epilepsia, dicho término se refiere a la afectación crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debida a una carga excesiva de la neurona cerebral (crisis epilépticas), asociada esencialmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas. (11)

Se ha considerado que la sinapsis es la unidad funcional de comunicación interneural y la base del funcionamiento del sistema nervioso comunicación entre las diferentes neuronas, lo que hace necesario los eventos subyacentes de la transmisión sináptica. La teoría de la transmisión nerviosa establece que en el sinapsis de tipo químico, la llegada de un impulso nervioso desencadena la secreción de un mediador químico al espacio intersináptico, el cual provoca un cambio en el potencial de reposo de la membrana postsináptica, al interaccionar con moléculas receptoras específicas localizadas en ella. Estos mediadores se han denominado neurotransmisores, el transmisor debe liberarse de las terminales sinápticas donde participan varios mecanismos como lo es la despolarización y el flujo e intercambio iónico. La llegada de una corriente de despolarizante a la terminal sináptica desencadena la apertura de canales específicos de calcio, que trae como consecuencia un aumento en sus niveles en la terminal. Este aumento en la concentración intraterminal de calcio es el que estimula los sistemas de liberación de los neurotransmisores. La liberación del transmisor acoplada a la despolarización constituye el llamado sistema de secreción acoplado a la estimulación.

Por lo anterior, se han descrito en la terminal sináptica sistemas intracelulares que determinan la concentración interna del ion calcio como son:

11. FERIA A. Y RUBIO F. : Generalidades y dosificación de la epilepsia en Epilépsia FERIA U.A. Edit. Trillas México, D.F. 1986. pp: 22 - 25

- a) La entrada y salida del ion a través de la membrana sináptica, tanto en estado de reposo como durante la actividad neuronal.
- b) Un sistema de transporte por mitocondria, así como la actividad de la bomba de Na - Ca mitocondrial.
- c) Un sistema de captación y liberación por el retículo endoplasmático que tiene mayor afinidad por el calcio que la mitocondria, pero menor capacidad.
- d) La actividad de proteínas que lo inactivan, como la calmodulina.

Una vez que es liberado el neurotransmisor en el espacio sináptico, es reconocido específicamente a nivel postsináptico y mediante esta identificación, se realiza la transferencia de información. Esta identificación es llevada a cabo por medio de receptores específicos localizados en la cara externa de las membranas postsináptica, donde se efectúa la interacción con el transmisor correspondiente.

Desde el punto de vista funcional, los transmisores se han clasificado como inhibidores o como excitadores según sus efectos que tengan sobre la membrana postsináptica. Los transmisores inhibidores están acoplados a ionóforos de cloro y/o potasio; un incremento en la permeabilidad de estos iones traería como consecuencia una hiperpolarización de la membrana. En contraste, los transmisores excitadores estarían acoplados a la apertura de canales de sodio y potasio; un aumento simultáneo en la permeabilidad de estos iones causaría una despolarización de la membrana.

Desde el punto de vista de su mecanismo de acción, un transmisor se ha considerado como ionotrópico o metabotrópico. El primero induce un cambio breve en la conductancia de los iones específicos, en tanto que el segundo, además de modificar la permeabilidad a ciertos iones, es capaz de inducir cambios en el metabolismo de la neurona postsináptica, entre los cuales se encuentran; activación de la adenilatociclasa, incremento en los niveles de fosforilación de proteínas.

También se ha descrito la presencia de un sistema que es capaz de inactivar o eliminar el transmisor en el espacio sináptico, una vez que éste ha ejercido su acción en la membrana postsináptica. Actualmente se conocen dos mecanismos de inactivación del transmisor:

- a) el enzimático, que modifica químicamente al transmisor para dar origen a moléculas que no tienen actividad sobre la excitabilidad neuronal.
- b) el de eliminación de la molécula del espacio sináptico por recaptura.

Tomando en cuenta lo anterior, desde el punto de vista teórico, la activación de un convulsionante podría ejercerse a diferentes niveles de la fisiología sináptica, entre los que se tienen:

1. Reducción de los niveles de neurotransmisión en las terminales sinápticas. Este hecho llevaría a inhibir la transmisión sináptica. Entre los eventos que producen esta condición se encuentran: La inhibición de la síntesis del transmisor; el bloqueo del almacenamiento en la poza de liberación.
2. Interferencia con los mecanismos de liberación del transmisor. Bloqueándose la transmisión nerviosa en esa sinápsis. Esta alteración puede ser causada por: La interferencia en el desarrollo y/o propagación del potencial de acción; interferencia con la apertura de los canales de calcio inducida por el potencial de acción o por la interferencia con mecanismos responsables de la liberación del transmisor.
3. Interferencia con mecanismos de acción del transmisor. Modificar la interacción del transmisor con el receptor postsináptico originaría una decodificación del transmisor falsa en la neurona postsináptica. Los mecanismos que pueden llevar a esta situación son: El bloqueo de la interacción del transmisor con un receptor; la alteración de la afinidad del receptor por el transmisor; la interferencia con la actividad de los cationes iónicos o de los sistemas enzimáticos asociados con el receptor.

4. Interferencia con mecanismos de remoción del transmisor. Tanto aumentar como disminuir la velocidad de inactivación del transmisor produciría una falsa actividad sináptica. Entre los mecanismos causales podrían postularse: Interacción con sistemas de transporte del transmisor tanto en la terminal sináptica como en la células gliales. Cambio en la actividad de las enzimas responsables de la modificación química del transmisor en el espacio sináptico; Interacción con los iones de los que depende el transporte del transmisor. (12)

Adicionalmente en un ataque epiléptico puede influir la edad en que se presenta y el tipo de crisis. La variación del umbral convulsivo o susceptibilidad inherente para convulsionar a diferentes edades está determinado sólo en parte por el estado de maduración anatómica del cerebro en ese momento y por el grado de daño cerebral. También juegan un papel importante las variaciones en el balance entre los sistemas cerebrales excitatorios e inhibitorios durante la maduración en la determinación del umbral convulsivo o en la susceptibilidad individual para las convulsiones en cualquier edad. (13)

-
12. SANDOVAL, M. E. Y TORNER: Neurotransmisión y epilepsia en Epilépsia FERIA U.A. Edit. Trillas, México, D.F. 1986. pp: 98-104
 13. OTERO, E.: Nuevas estrategias en el manejo del paciente epiléptico en Epilépsia FERIA U. A. Edit. Trillas. México, D. F. 1986 pp: 248 - 265

La forma de herencia de la susceptibilidad a la epilepsia es complicada (multifactorial / multigénica) y probablemente representa la presencia de diferentes genes con penetrancia variable. Se ha propuesto la existencia de 3 tipos de genes que intervienen en la epilepsia:

- a) Genes de enfermedad cerebral
- b) Genes de umbral
- c) Genes de epilepsia

En lo que se refiere a los genes de enfermedad cerebral se han descrito cerca de 120 enfermedades producidas por un gen único, que se asocia con convulsiones o epilepsia. Algunas son errores innatos del metabolismo de aminoácidos como (fenilcetonuria, histidinemia, adiduria, carnosinemia).

También se sabe que el Sistema Nervioso Central (SNC) de cualquier persona tiene la capacidad de convulsionar si se somete a un estímulo nociceptivo desencadenante, sin embargo la cantidad del estímulo necesario difiere de un individuo a otro. se ha propuesto que esta diferencia está genéticamente determinada por los llamados genes de umbral.

Por último, la evidencia a cerca de la existencia de los genes epilépticos que se proponen, provienen de dos tipos de estudios; los de agregación familiar. En los grupos de más alto riesgo, la probabilidad de que un hermano o hijo de un sujeto presente crisis epilépticas generalizadas presente a su vez epilepsia es menor del 10 %.

Existen algunas alteraciones cromosómicas que frecuentemente se asocian a crisis convulsivas (síndrome de Down, síndrome XXY y XYY). (14)

14. ALONSO, V.E.: *Genética de la epilepsia en Epilepsia FERIA*, U. A. Edit. Trillas México, D.F. 1986. pp: 291 - 293

En los niños, desde el nacimiento hasta antes de los 2 años de edad, la anoxia y la isquemia previas o durante el parto, el trauma obstétrico, las alteraciones metabólicas adquiridas, las malformaciones congénitas cerebrales y las infecciones agudas del SNC, son las causas más frecuentes de epilepsia. Durante el periodo neonatal, más del 90% de las crisis convulsivas se deben a hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoglicemia, asfixia y/o trauma obstétrico.

La edad de principio está marcada por un perioricidad en la cronología de las primeras convulsiones, existiendo tres picos. El primer paso de incidencia, que ocurre en las primeras 24 horas, se debe principalmente a convulsiones provocadas por la asfixia del nacimiento, trauma obstétrico e hipoglicemia. El central, entre el cuarto y octavo día del nacimiento, está constituido fundamentalmente por convulsiones de origen hipocalcémico, mientras que el último pico de convulsiones en el recién nacido que aparece después de la primera semana a los 10 días se debe fundamentalmente a infecciones (meningitis, septicemia, causas genéticas, e hipernatremia).

En los preescolares y escolares, las causas más comunes de epilepsia son los traumas y las infecciones y comienzan a aparecer las llamadas epilepsias ideopáticas. Se ha descrito que del 2 al 5 % de los niños entre uno y 5 años desarrollan las llamadas crisis febriles. Estas convulsiones febriles son de corta duración tonicoclónicas, generalizadas y ocurren durante las fases tempranas de una enfermedad febril. Tales crisis deben distinguirse de los ataques epilépticos que son desencadenados por infecciones del SNC y también producen fiebre (meningitis, encefalitis). En la primera no se requiere de tratamiento anticonvulsivo, únicamente disminución de la fiebre por medios físicos y utilización de medicamentos antipiréticos, recientemente se ha observado que las crisis febriles o convulsiones piroxiales anteriormente como vanales, en el 10 % de los niños se desarrolla epilepsia subsecuente, con focos en el lóbulo temporal o con crisis de ausencia típicas.

En los adolescentes el trauma craneal es la principal causa de epilepsia focal. La epilepsia puede ser desencadenada por casi cualquier tipo de trauma craneal, y la probabilidad de desarrollar ataques recurrentes es directamente proporcional a la extensión del daño cerebral. Las crisis generalizadas tónico-clónicas suelen ser idiopáticas, están asociadas con la ingestión de fármacos (barbitúricos) o con supresión alcohólica.

Por otro lado, una crisis convulsiva es descrita como un grupo de síntomas que implican una descarga súbita, excesiva y desordenada de neuronas que puede ser desencadenada por una gran variedad de procesos patológicos, de origen genético o adquirido. Esta descarga anormal de las neuronas cerebrales puede manifestarse en diferentes formas que incluyen desde alteraciones de movimientos, de sensación, de conducta y/o de conciencia, hasta conductas complejas según las regiones del SNC implicadas. En una crisis convulsiva breve, el metabolismo cerebral aumenta en un 50 a 100 %, un incremento del flujo sanguíneo cerebral en ese momento tiene que suplir las necesidades metabólicas cerebrales aumentadas; sin embargo, también va acompañada de apnea y de gran demanda de oxígeno y energía, lo cual resulta en hipoxemia, hipercapnia acidosis láctica secundaria a metabolismo anaerobio, hipotensión arterial e irregularidades cardíacas, elevación de la temperatura corporal, secundaria a la actividad muscular que aumenta las necesidades metabólicas cerebrales. Esta cadena de eventos es probablemente el factor más importante en la producción del daño cerebral provocado por las crisis convulsivas frecuentes y prolongadas y se debe tener en cuenta para el establecimiento de un tratamiento médico antiepiléptico, el cual consiste en evitar, abatir o inhibir las descargas y propagación neuronal.

Sin embargo, es importante puntualizar que el tratamiento medicamentoso del paciente epiléptico es sólo parte del manejo integral que se debe proporcionar. (15)

Se dispone de una gran variedad de fármacos anticonvulsivos, sin embargo, los más ampliamente utilizados son la: carbamacepina, fenobarbital, primidonas, fenitoínas, ácido valproico y benzodiacepinas. La tendencia actual es la monoterapia y para poder llevarla a cabo de manera racional, es esencial una evaluación exacta del tipo de crisis, lo cual requiere de un examen completo del paciente, ya que la elección del medicamento a utilizar depende del tipo de crisis que se trata. (16,17,18)

Actualmente la fenitoína es el medicamento que más se utiliza para el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas, debido a su bajo costo y que no presenta efectos sobre el estado de conciencia en comparación con otros anticonvulsivos, de igual manera se utiliza en el estatus epiléptico, también es de valor en el tratamiento de convulsiones parciales simples o parciales complejas. Se considera que es inefectiva para las crisis de ausencia y mioclonias. (19,20,21)

-
16. **MATTSON, R. H Y COLS:** Comparación de carbamacepina, fenobarbital, fenitoína y crisis tónico-clónicas generalizadas. *Jornadas Médicas, México, D. F. 1985.* pp: 51 - 62
 17. **MARTINEZ, O.:** Medio de acción de algunos fármacos. *Epilepsia, Ferial, U. A. Edit. Trillas, México, D. F. 1986.* pp: 140 - 142
 18. **ALONSO, U.E.:** Aspectos clínicos y farmacocinéticos de los medicamentos antiepilepticos en epilepsia. *Ferial, U.A., Edit. Trillas México, D. F. 1986.* pp: 291
 19. **MOTTSON, R. H. y Cols.,** op. cit., p. 66 - 74
 20. **RALL, T. W. y SCHLEIFER :** Drogas efectivas para el tratamiento de la epilepsia en las bases farmacológicas de la terapéutica. *Goodman, G. A. Edit. Panamericana, Buenos Aires.* pp: 439 - 442
 21. **CHIBA, K:** Michaelis-Menten farmacocinética de la fenitoína y su aplicación en pacientes en edad pediátrica *Jornada Pediátrica 1980. México, D. F. pp: 479 - 480*

Al aplicar fenitoína se ha observado lo siguiente:

1.- Potenciales sinápticos. Disminuye la amplitud de los potenciales postsinápticos excitatorios. Aumenta la duración de los potenciales postsinápticos inhibitorios, incrementando y prolongando el cambio de conductancia de la membrana post sináptica.

2.- Bomba de sodio. Bloquea los canales de sodio en reposo, lo cual origina reducción de la permeabilidad del sodio reduce los disparos repetitivos y generalmente estabiliza a la membrana. La alteración de la permeabilidad del sodio modifica también el transporte del calcio, aumentando su salida y disminuyendo su entrada, como consiguiente decremento de la concentración de calcio en el espacio intracelular.

3.- Función secretora. Inhibe numerosas funciones secretorias dependientes del calcio, como son la insulina y el glucagon del páncreas, la vasopresina de la neurohipófisis, las catecolaminas de la médula suprarrenal la occitocina y la hormona antidiurética de la hipófisis.

4.- Receptores de fenitoína (DFH-R). Cada vez aumentan más los reportes que apoyan la existencia de un receptor específico para la fenitoína. El receptor DFH-R es una proteína que se encuentra en las membranas sinápticas del cerebro y se ha caracterizado por la técnica de "unión". Se une de manera saturable al receptor y sólo las hidantoínas y los barbitúricos compiten por el sitio de unión de la fenitoína. No es desplazada de su receptor por anticonvulsivos como primidona, fenacemida, etosuccimida y trimetadiona, pero la espirodilantina, y la etotoína y el pentobarbital la desplazan, aunque débilmente. Por lo contrario las benzodiazepinas aumentan la unión de fenitoína a su receptor, efecto que correlaciona bien con su poder anticonvulsivo, excepto el clorazepan. Estos receptores tienen una localización regional preferente en la corteza y el núcleo caudado.

Por otro lado, se ha demostrado que el calcio estimula la fosforilación de las proteínas del cerebro, proceso bioquímico que media los efectos del calcio en la liberación del neurotransmisor. Por lo que la fenitoína inhibiría los efectos del calcio en la liberación del neurotransmisor y por lo tanto, también este proceso depende del calcio.

Por último se ha sugerido que algunos efectos de la función nerviosa puede ser modulados por la calmodulina, una proteína termoestable que regula las concentraciones de calcio y que se ha encontrado que la fenitoína inhibe los efectos del calcio en la liberación de norepinefrina y la fosforilación de las proteínas dependientes de la calmodulina de las vesículas sinápticas. Se ha sugerido que la fenitoína inhibe los efectos del complejo calcio-calmodulina, y que probablemente tal acción abedezca a la inhibición de la proteinacinas asociada a las vesículas sinápticas.

De lo anteriormente expuesto, en resumen se puede proponer que la fenitoína actúa a través de su receptor específico DFH-R presente en el SNC. Su acción podría estar relacionada con la fosforilación de proteínas específicas asociadas a las vesículas sinápticas y moduladas por la calmodulina, y con la inhibición de la liberación del neurotransmisor excitatorio al espacio intersináptico.

En lo que se refiere a la farmacocinética de la fenitoína, sus características de absorción están influenciadas por la elección de la preparación y la vía de administración. En las preparaciones orales, la lactosa es usada como el excipiente. Cambios en este pueden influenciar su biodisponibilidad al alterar la proporción de las partículas de degradación. La absorción de preparación de las partículas de degradación. La absorción de preparaciones orales de este fármaco se lleva a cabo en la primer porción del intestino en 80 a 95 %, es más lento en el yeyuno e ileon, mientras que en el cólon es muy limitada. Las concentraciones séricas máximas ocurren dentro de la 4 y 12 hrs. después de la administración oral.

Su volúmen aparente de distribución tiene un rango de 0.5 a 1.2 l/kg. En el adulto, del 88 al 92 % se une a las proteínas plasmáticas en mayor grado a la albúmina y en menor a las globulinas. La fracción libre abarca del 8 al 12 % de la concentración sérica total, la fracción no tiene grandes cambios con las modificaciones de la dosis, pero hay un ligero incremento de la fracción libre cuando aumenta la concentración total. Los recién nacidos muestran un menor grado de unión de la fenitoína a las proteínas.

La fracción libre es la forma farmacológicamente activa del medicamento y es la que se puede relacionar mejor con el control de la crisis y la toxicidad. (22,23,24,25)

22. **MATTSON, R. H.** y *Cola*, op. cit., p. 84 - 145

23. **MARTINEZ, O.**, op. cit., p. 144 - 146

24. **ALONSO, U. E.**, op. cit., p. 291

25. **RALL, T. W.** y **SCHLEIFER**, op. cit., p. 443 - 446

La fenitoína tiene un metabolismo de primer orden en el hígado en 70 a 80 %, donde el parahidroxilada a 5 hidroxí - 5 fenilhidantoína, que es un metabolito inactivo, el cual es conjugado en el hígado con ácido glucorónico y después eliminado por la orina. La capacidad para su metabolismo hepático es limitada y una vez que su capacidad sea excedida, se presenta un estado de saturación. Incrementos ulteriores en la dosificación, resulta en la acumulación del medicamento y un promedio acelerado de elevación en la concentración sérica. Debido a que el metabolismo de la fenitoína es un proceso saturable, la eliminación del medicamento no sigue una cinética de primer orden. Esto significa que la relación entre la dosis del fármaco y la concentración es no lineal (cinética de Michaelis-Menten) (26,27,28)

Por lo anterior, el cálculo de la vida media es relativamente inestable, sin embargo, en la mayoría de los adultos cuando los niveles plasmáticos se encuentran en el límite inferior del rango terapéutico, la vida media es de aproximadamente 20 horas en niños es de 7.6 +- 3.5 horas y en neonatos de 21 +- 11.6 horas. A concentraciones plasmáticas más altas, se comienza a presentar saturación de las vías metabólicas y la vida media se incrementa de forma correspondiente.

Por otro lado, se ha puntualizado que la albuminemia que se presenta en la enfermedad renal como hepática, resulta en un porcentaje incrementado de fracción libre de fenitoína. Adicionalmente, este fármaco puede ser desplazado de los sitios de unión de la albumina por niveles elevados de productos metabólicos de desecho como la bilirrubina y la urea. En esta situación, la fracción libre se incrementará por lo que se debe esperar que la actividad anticonvulsiva óptimas se presenta a concentraciones séricas totales relativamente bajas. El metabolismo hepático puede estar incrementado en la enfermedad renal, resultando en una reducción en la vida media de eliminación del fármaco hasta 8 horas o menos. En cuanto a una enfermedad hepática crónica, esta interferirá con el metabolismo de la fenitoína. (29)

26. ALONSO, U. E., op. cit., p. 292

27. RALL, T. W., y SCHLEIFER, op. cit. p. 452 - 458

28. CHIBA, K., op. cit., p. 481 - 482

29. FINN, A., Fenitoína terapéutica usada concentración sérica SYUA.,

En lo que se refiere a las interacciones entre la fenitoína y otros fármacos, por lo general se relacionan a unión a proteínas, otros fármacos con igual características como renilbutazona, sulfonamidas, benzodiazepinas, anticoagulantes, salicilatos y sobre todo valproato, pueden desplazarse de sus sitios de unión y aumentar las cifras de fracción libre del fármaco disponible para el metabolismo hepático, la concentración de fenitoína libre tiende a permanecer sin cambio, así que, como una regla no hay alteraciones en el efecto farmacológico, sin embargo, con una saturación hepática, la posibilidad de acumulación de fracción libre del fármaco resultaría en toxicidad dosis-dependiente.

El metabolismo hepático de la fenitoína puede ser incrementado por fármacos como alcohol, barbitúricos (a bajas concentraciones) y carbamacepina (estos últimos anticonvulsivos), los cuales estimulan el sistema de enzimas microsomales hepático, lo que resulta en una eliminación incrementada del fármaco con una concentración plasmática reducida y potencialmente, un efecto farmacológico disminuido.

Fármacos como los barbitúricos (a altas concentraciones) cloranfenicol, disulfiram, isoniazidas y dicumarol pueden disminuir el metabolismo hepático de la fenitoína, lo que resulta en concentraciones plasmáticas de este fármaco incrementadas y en un aumento potencial del efecto farmacológico.

La fenitoína por si misma es un estimulador del sistema de enzimas microsomales hepático, lo que aumenta la eliminación de otros fármacos (corticosteroides y anticoagulantes) que son eliminados por éste mecanismo.

La carbamazepina al aumentar el metabolismo de la fenitoína, ocasiona una disminución de la concentración de ésta, y a su vez, la fenitoína puede reducir la concentración de carbamazepina. La interacción de la fenitoína y el fenobarbital es variable. El fenobarbital puede aumentar la biotransformación de la fenitoína por inducción del sistema enzimático microsomal hepático, pero también puede disminuir su actividad aparentemente por inhibición competitiva. Además, el fenobarbital puede reducir la absorción oral de fenitoína y en ocasiones, la concentración de fenobarbital aumenta con la fenitoína.

La dosis que se recomienda para obtener el nivel plasmático terapéutico y mantenerlo en niños es de 5 a 10 mg/kg/día. Las presentaciones comerciales que existen en México son: cápsulas de 100 mg (epamin); tabletas de 100 mg (fenidantoin "S" 100, tab; Hidantoína Fudelsa, tab.; suspensión cada 100 ml. contiene 750 mg. (epamin susp. hidantoína rufelsa susp.) y ampollitas de 5 ml. con 250 mg. (epamin S.P., hidantoína rufelsa frasco ampula 30)

Sin embargo, el margen de seguridad entre el nivel plasmático terapéutico es (10 a 20 mcg/ml.) y el tóxico (20 mcg/ml.) es pequeño. Los efectos secundarios con dosis terapéuticas, más frecuentes que se observan bajo un tratamiento crónico con fenitoína son: hiperplasia gingival, neuritis periférica, hirsutismo, raquitismo, erupciones cutáneas, y discrasias sanguíneas, los cuales no están relacionados con el nivel plasmático. Dentro de los signos de intoxicación se encuentra; nistagmus, ataxia y letargia, los cuales se desarrollan a niveles plasmáticos mayores de 20 mcg/ml., 30 mcg/ml., y 40 mcg/ml., respectivamente aunque hay reportes de niveles plasmáticos mayores sin manifestaciones de efectos tóxicos. (31,32,33)

30. Ediciones PLM, S. A. de C. V: Diccionario de especialidades farmacéuticas México, D. F. 1988 pp. 331 - 364

31. ALONSO, U.E., op. cit., p. 293

32. RALL, T.W. y SCHLEIFER, op. cit., p. 462 - 464

33. FINN, A., op. cit., p. 83 - 85

Para la fenitoína, como para la mayoría de los medicamentos, existe entre los individuos grandes variaciones en su nivel plasmático, por el metabolismo, volúmen, de distribución y la vida medís plasmática. La variación es diferente en los niños, por lo que se ha observado que los regimenes de dosificación sugeridos para los adultos son inseguros y no aplicables a niños adicionalmente, se ha observado que dentro de cada una de las diferentes etapas de la niñez existen tales variaciones siendo muy considerables. Por lo mismo, existen reportes de pacientes con niveles subterapéuticos a pesar de la administración de dosis diarias adecuadas de fenitoína con la consecuente persistencia de crisis convulsivas, en algunos de estos casos, las crisis cesan cuando los niveles plasmáticos de fenitoína se elevan, sin embargo, también se ha reportado que aún con niveles plasmáticos inferiores al terapéutico se logra el control de las crisis y en ocasiones con niveles terapéuticos se observan niveles de intoxicación. (34,35,36)

Aunque los ajustes empíricos de dosis han sido y siguen siendo usados con buenos resultados en muchos pacientes (por falta de recursos o de conocimientos) el conocer los niveles plasmáticos del fármaco facilita la regulación de la dosis. Esto es de suma importancia para la fenitoína que como ya se menciona no sigue una cinética de eliminación saturable, por lo que es necesario conocer la relación de la concentración plasmática con el efecto farmacológico, lo que hace que los mejores resultados terapéuticos se obtengan cuando se combinan el juicio clínico y la información de laboratorio.

34. RALL, T.W. y SCHLEIFER, op. cit., p. 468 - 476

35. CHIBA, K., op. cit., p. 484

36. Ediciones PLM., op. cit., 438

4.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es conocido que la fenitoína a dosis altas no sigue en el paciente una cinética dosis-dependiente, sobre todo en los niños más aún, la variación individual puede afectar marcadamente sus propiedades farmacocinéticas, existe por lo tanto, una correlación pobre entre la dosis administrada de fenitoína y concentración plasmática o los efectos farmacológicos logrados. Ante esto, los niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico no suelen ser los esperados con seguridad a partir de la dosis administrada.

Debido a que los niveles plasmáticos se correlacionan más con la actividad farmacológica del medicamento que con la dosis, el médico puede reconocer problemas tales como interacciones en fármacos o absorción inadecuada. De esta manera, cuando se conoce el nivel plasmático de la fenitoína al mismo tiempo que se realiza una valoración neurológica de control, existe una posibilidad de mayor manejo óptimo de las convulsiones y se evita un incremento en la dosis, en su toxicidad e incluso la presencia de fármacos anticonvulsivos adicionales, en caso de epilepsia refractaria o de difícil control.

En este estudio se pretende conocer la cinética que presenta la fenitoína en niños, puesto que la variación interindividual se incrementa en ellos ya que se trata de individuos que se encuentran en constante crecimiento y desarrollo y la dosis se tiene que ajustar constantemente de acuerdo a su peso, aspecto que adquiere mayor importancia en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas de difícil control, la forma de abordar el problema es conocer los niveles plasmáticos y correlacionarlos con las manifestaciones clínicas y características de los niños (peso, talla, sexo, edad, nutrición, etc.) para ajustar la dosis de acuerdo a la relación que se obtenga de la cinética y del efecto farmacológico para tratar de contribuir a establecer esquemas de tratamiento con fenitoína en grupos de niños que presentan crisis tónico-clónicas generalizadas de fácil y difícil control.

4.3. JUSTIFICACION DEL PROTOCOLO

Debido a que la fenitoína es el fármaco más utilizado para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, no sólo por su eficacia, si no por su bajo costo en comparación con los otros anticonvulsivos, su monitoreo debiera realizarse dado que en dicho fármaco existe variación interindividual en el promedio de metabolismo, presenta cinética de eliminación saturable y el rango de niveles plasmáticos es muy pequeño.

La razón por la cual se pretende realizar éste estudio es debido a que en la actualidad hay escasas en cuanto a la información en nuestro país a cerca de la farmacocinética que presenta la fenitoína en niños y la existencia hasta el momento de nuestro conocimiento es extranjera, por lo que no se puede aplicar a la población mexicana, dadas sus características étnicas y nutricionales.

El beneficio a encontrar es obtener un adecuado esquema de dosificación y evitar el riesgo innecesario de la polifarmacia en pacientes que hasta el momento han sido refractarios al tratamiento, puesto que la conducta actual es monoterapia anticonvulsivos.

4. 4. HIPOTESIS

La dosificación individual de fenitoína en niños con crisis tónico - clónicas generalizadas, apoyada con determinaciones plasmáticas del fármaco y con el cuadro clínico permitirá obtener un mejor control de las crisis.

4.5. OBJETIVOS DEL PROTOCOLO

- 1) Comparar las concentraciones plasmáticas de fenitoína de los pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas de difícil y de fácil control.
- 2) Conocer la influencia de otros fármacos anticonvulsivos sobre la concentración plasmática de fenitoína y su actividad anticonvulsionante.
- 3) Correlacionar las concentraciones plasmáticas obtenidas del fármaco con su cuadro clínico y características individuales.

4.6. METODOLOGIA

1. POBLACION Y MUESTRA.

Pacientes que acuden a la clínica de epilepsia en consulta externa de la Unidad de Pediatría, Hospital General de México, S. S.

2. CRITERIOS

a) Inclusión:

1. Se incluirán en el estudio 20 pacientes de los dos sexos, cuyas edades tengan un rango de 4 a 15 años, residentes del D. F. o áreas metropolitanas.
2. Pacientes a los que clínicamente se les diagnostique epilepsia tónico-clónica generalizada de acuerdo a la clasificación Internacional de Crisis Convulsiva.

b) Exclusión:

1. Pacientes con cualquier enfermedad sistémica que en su opinión del investigador pudiera interferir con esta investigación clínica (Infecciones bacterianas, parasitosis, neoplasias).
2. Pacientes con función renal reducida.
3. Pacientes con función hepática reducida.
4. Que el padre o tutor no acepte que el paciente ingrese al estudio.

c) Eliminación:

1. Que el paciente suspenda la administración del medicamento.
2. Administración de medicamentos en forma regular.
3. Que el paciente no siga las indicaciones referentes presadas por el médico tratante para la administración del medicamento.
4. Que se presente alguna complicación por enfermedad.
5. Administración concomitante de otros medicamentos que no sean anticonvulsivos en caso del grupo de pacientes con diagnósticos de epilepsia refractaria a anticonvulsivos y en caso del grupo A se eliminarán pacientes que se les administre cualquier otro medicamento que no sea fenitoína.

4.7. DEFINICION DE VARIABLES

1) PROPIEDADES DEL MEDICAMENTO:

- a. Concentraciones plasmáticas
- b. Propiedades farmacocinéticas de la fenitoína (vida media, volumen de distribución, constante de eliminación, depuración y cinética de eliminación)
- c. Dosis administrada, intervalo de dosificación, vía de administración, esquema de tratamiento.

2) CARACTERISTICAS INDIVIDUALES DEL PACIENTE:

- a. Antecedentes de importancia (inicio del padecimiento). Diagnóstico, estado clínico actual.
- b. Características físicas del paciente: edad, sexo, peso, talla.
- c. Recurrencia del padecimiento.
- d. Manifestaciones clínicas de toxicidad.

4.8. PROCEDIMIENTO

Se captarán pacientes que acuden a la Clínica de Epilepsia de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, S.S., a los cuales se les informará acerca del estudio a realizar, la decisión de participar en él será voluntaria y con la absoluta libertad de retirarse del mismo en cualquier momento, sin sanción o represalia, entendiéndose que los resultados de los mismos, obtenidos se hará un reporte para el conocimiento de otras personas y dando el consentimiento que el niño se interna 30 minutos antes de la administración del medicamento, de que obedezca las indicaciones que se le dan y que permanezca en la Unidad de Farmacología Clínica de Hospital General de México, S. S., donde se llevará a cabo el estudio durante nueve horas en los días que se le indiquen, al igual que se le toman 5 muestras sanguíneas serán por tubos capilares recolectadas de el dedo pulgar, para cada muestra sanguínea se llenarán 2 tubos capilares de 50 mcl cada uno.

Entendiendo también que el nombre del niño no será usado y su identidad será protegida, así mismo, que el estudio ha sido aprobado por el Consejo de Investigación Científica y de Ética de la Institución y que no representa ningún riesgo para el niño. Y aceptando que se le den comidas de acuerdo con las normas dietéticas del Hospital cada vez que sea internado. Se seleccionarán y separarán en dos grupos:

GRUPO A: Estará constituido por 10 pacientes diagnosticados clínicamente con epilepsia tónico-clónica generalizada, el diagnóstico será hecho por el neuropediatra de la Unidad de Pediatría.

Se les indicará que tienen que realizar los siguientes exámenes de laboratorio: Biometría Hemática, Química sanguínea, creatinina, pruebas de funcionamiento hepático, proteínas totales, en el laboratorio de la Unidad de Pediatría, el tratamiento al cual se someterán los pacientes será con fenitoína a dosis terapéuticas mínimas recomendadas (5mg/kg/día) repartida en dos tomas (8:00 am y 20:00 pm) una hora antes de los alimentos.

A las dos semanas de iniciado el tratamiento se realizará determinación de niveles plasmáticos del fármaco, para lo cual citará al paciente en la Unidad de Farmacología Clínica, 30 mn. antes de la administración del fármaco y se instalará en el área de hospitalización del edificio de Investigación Clínica. Diez minutos antes de la administración del medicamento se le tomará una muestra sanguínea por capilaridad, en el dedo pulgar, previa asepsia y se llenaran dos capilares (tubos) de 50 mcl cada uno.

Se administrará la dosis adecuada de fenitoína. Una hora después de la administración del medicamento se tomará nuevamente una muestra sanguínea y posteriormente ingirirá el desayuno. A las 2, 4 y 8 horas, después de la administración del medicamento se le tomara muestras sanguíneas. Después de obtener la última muestra el paciente se podrá retirar.

El mismo día, el médico tratante realizará una valoración clínica y conforme a ella, se podrá hacer un ajuste de dosis.

GRUPO B: Estará constituida por 10 pacientes diagnosticados clínicamente por el neuropediatra de la Unidad de Pediatría con epilepsia tónico-clónico generalizada, los cuales han sido refractarios a tratamientos medicamentosos previo y que en el momento de la consulta se encuentra bajo tratamiento con 2 o más anticonvulsivos incluso fenitoína. Al ser diagnosticados se les indicará que tienen que hacer los mismos exámenes de laboratorio que el grupo A, en el laboratorio de la Unidad de Pediatría.

Al tercer día se realizará determinaciones séricas del fármaco de la misma manera que como se indicó, para el grupo A, al concluir con la determinación sérica ese mismo día comenzará a tomar el medicamento de acuerdo al ajuste realizado por el médico tratante.

Al mes de haber iniciado el tratamiento se realizará determinación de niveles de fenitoína, de la misma manera que se indicó, en la segunda ocasión para el grupo A, se tomaran únicamente 2 muestras sanguíneas, 10 min., antes de la administración del medicamento y las 4 y 8 horas, después de la administración de está. De la misma manera el médico tratante realizará una valoración clínica y determinará si el padecimiento es de fácil o difícil control. Sólo los niños que presentan epilepsia de difícil control se citarán por tercera vez, a los 3 meses de iniciado el tratamiento se le haran determinaciones de niveles plasmáticos de la misma manera que se hizo en la primera ocasión y posteriormente se hara su evaluación clínica por el médico tratante.

5. ETICA Y LEGISLACION EN LAS INVESTIGACIONES EN SERES HUMANOS.

La ética ha sido una parte fundamental del ejercicio de la medicina en todos los tiempos, sobre todo en el entorno a la principal de las preocupaciones que debe motivar el quehacer del médico; el bienestar de su paciente, el interés acerca de los aspectos éticos de la investigación médica que utiliza al hombre como sujeto de la misma, se inicia después de la segunda guerra mundial a través de los juicios que se celebraron en 1947 contra criminales de guerra en Nüremberg de esta forma a través del código de Nüremberg se inicia una nueva etapa de la ética médica, al reglamentarse la experimentación que utiliza al ser humano.

Dentro de los aspectos fundamentales éticos vigentes en el momento actual Helsinki artículo 2 menciona que :

- 1.- Una revisión ética independiente de los propósitos de la investigación, es fundamental para ofrecer mayor seguridad a los individuos "participantes".
- 2.- El hombre no debe ser sujeto de investigaciones médicas a menos que otorgue libremente su consentimiento informado, una vez que se le han dado a conocer los objetivos, métodos, beneficios anticipados y los posibles riesgos de la investigación.
- 3.- Una vez que el sujeto ha sido informado ampliamente sobre su intervención en cualquier investigación médica, tiene el derecho de abstenerse a participar en el estudio ó bien dejarlo en cualquier momento.

En estos tres postulados son básicos para regular la investigación biomédica que utiliza al hombre como sujeto de la misma.

La Ley General de Salud publicada en el Diario Oficial el martes 7 de febrero de 1984, especifica en el título y artículo 98 "En las Instituciones de Salud bajo la responsabilidad de los directores ó titulares respectivos, y de conformidad con las disposiciones aplicables se construirá una comisión de investigación, una comisión de ética, en caso que se realicen investigaciones en seres humanos y una comisión de bioseguridad".

El artículo 102 determina con precisión que "El empleo de seres humanos, de medicamentos o materiales respecto de los cuales no se tenga experiencia en el país, o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, debe ser objeto de valoración por las comisiones de Investigación y Etica ". Y el artículo 103 refiere que "En el tratamiento de personas enfermas, el médico podrá utilizar nuevos productos terapéuticos ó de diagnóstico cuando exista la posibilidad fundada de salvar la vida, reestablecer la salud ó disminuir el sufrimiento del paciente, siempre que cuente con la aprobación por escrito de éste, de su representante legal en su caso o del familiar más cercano en vínculo y sin perjuicio de cumplir con los demás requisitos que determina la Ley General de Salud.

En el Hospital General de México, cuando se propone un protocolo de investigación, la comisión de Etica, estudia detenidamente los aspectos básicos que deben tener los protocolos de investigación, proponiéndolos al Consejo de Salubridad General, a través de vocal del Consejo de Etica de dicho Consejo.

Aspectos básicos que son aprobados por el Consejo y son distribuidos, a través del secretario del mismo a todas las comisiones de Etica en las Instituciones de Salud.

A través de la Comisión de Etica del Hospital General de México se ha determinado una serie de normas que regulen la investigación cuando se utiliza al ser humano: En primer lugar que el proyecto de investigación para realizarlo debe de tener un buen diseño experimental y sólo se llevará a cabo por personas facultadas por el Hospital General de México, debe de estar basado en una investigación convincente, basada lógicamente en una bibliografía bien fundamentada, con antecedentes de sólido prestigio nacional e internacional.

El proyecto de investigación debe realizarse sólo cuando la información que se desea obtener no se puede lograr a través de la experimentación con animales. (37)

37. ROJAS RAMIREZ, JOSE., op. cit., pp: 55 - 587.

6. ACTIVIDADES DEL PASANTE

En relación a éste punto es importante hacer manifiesta la participación activa del pasante de la carrera de Licenciado en Enfermería en dicha Institución Farmacológica, en donde se aplican diversos conocimientos de los cuales se desarrollan las actividades como son: Administrativas, Técnicas, Docentes y de Investigación.

ACTIVIDADES ADMINISTRATIVAS:

- Revisión de expedientes completos de los pacientes que ingresan al protocolo, así mismo si no se contara se le abre un nuevo al paciente de nuevo ingreso al protocolo de investigación de fenitoína.

- Dar a conocer y llenar la hoja de autorización con la firma o huella de los padres o personas responsables del paciente, señalar los beneficios que obtendra el paciente con el estudio farmacológico, así como de los compromisos que se adquieren por ambas partes (médicos) y (padre o tutor).

- Informar al médico responsable del servicio de pediatría así como al médico tratante que si han seleccionado un paciente para que ingrese al protocolo y este cumpliera con los requisitos de participación se dara fecha para iniciar estudios por parte de la Unidad de Farmacológica.

- Llenar el expediente con los datos personales del paciente a la vez se llena la hoja de enfermería haciendo un diagnóstico, este se hace al colaborar en la exploración física y nos dará un criterio para saber las condiciones de salud - enfermedad en la que se encuentra el paciente.

- Confirmar con el expediente respectivo los datos del paciente para verificar con exactitud, esto evitara errores, así como la identificación del mismo.
- Elaboración de formatos administrativos, sacar copias, ordenar hojas, llenar los datos pendientes, revisar que el vaciado de los expedientes esten completos según los criterios de valoración que se piden.
- Mantener en orden y archivar los expedientes en orden cronológico.
- Entrega de turno a los pasantes del turno continuo, se les informa que fue lo que acontecio durante el turno, notificación de pendientes que se van a llevar a cabo, captación de nuevos pacientes, entrega de material y equipo utilizado durante el turno.
- Concentrado diario de actividades para informe bimensual a la Coordinación de Servicio Social.
- Elaboración de informe por escrito de las actividades diarias de la práctica de Servicio Social.
- Hacer solicitud de material, recibir material y equipo de trabajo, distribución del mismo para llevar a cabo los procedimientos requeridos.

ACTIVIDADES TECNICAS

- El médico encargado del servicio de la Unidad de Pediatría, informa al jefe de la Unidad de Farmacología Clínica sobre la existencia de pacientes que reúnen los requisitos necesarios para ingresar al protocolo de investigación de fenitoína.

- Acudir al servicio de pediatría para identificar y conocer al paciente de nuevo ingreso al protocolo, con las características que se demandan.

- Toma de signos vitales al paciente de nuevo ingreso para tener parámetros de referencia, así como saber el estado actual del paciente.

- Toma de muestra por capilaridad sanguínea, unos minutos antes que se le administre el medicamento, se tomará del dedo pulgar ó en sitios alternos como lo es el talón o el lóbulo de la oreja por ser estos lugares más accesibles en los niños, previa asepsia y antisepsia, se llenaran dos capilares (tubos) de 50 mcl cada uno sin heparina, se dejara pasar una hora y media y se tomará una segunda muestra sanguínea.

- El tubo capilar se sellara y membretará con los datos correspondientes del paciente que debe de incluir: nombre, edad, sexo, cama, servicio, no. expediente, diagnóstico, etc.

- Centrifugar las muestras por diez minutos, hasta que se separe el plasma de los glóbulos rojos, como la muestra es valiosa se debe de procurar que no se hemolise en el momento de la extracción o en su manejo.

- Colocar las muestras obtenidas de los pacientes en el refrigerador esto es para que la sangre no pierda sus propiedades y se conserve hasta la determinación plasmática en sangre y que se lleva a cabo en el laboratorio.

- Colaborar con el personal adscrito para la determinación de las muestras en el aparato EMIT que determina por inmunoensayo plasmático, el cual automáticamente da las cifras de los niveles plasmáticos de fenitoína en sangre.
- Realizar el vaciamiento de datos del paciente así como los obtenidos el aparato EMIT, en la computadora para su registro y control.
- Entregar los resultados impresos por la computadora al médico tratante en el servicio que lo solicita, con su respectivo ajuste de dosis por día según el monograma y nivel posológico del medicamento.

ACTIVIDADES DOCENTES

- Orientación a familiares sobre la terminología médica

- Educación a la salud a través de orientación sobre los factores que predisponen a la epilepsia.

- Orientación a familiares para la atención de su paciente en casa que incluyen: protección de automordedura, protección del paciente durante la convulsión golpes en la cabeza, aflojar la ropa, no sujetar al enfermo durante una convulsión, si hay tiempo poner en una superficie plana de preferencia en el suelo etc....

- Orientación a nuevos integrantes de servicio social en la unidad de farmacología.

- Explicar el manejo de los instrumentos y aparatos existentes en la U.F.C.

- Orientación a nuevos integrantes sobre el manejo de papelería, así como el llenado de la misma para la aplicación en la encuesta del expediente.

ACTIVIDADES DE INVESTIGACION

- Investigación en varias referencias bibliograficas para elaborar el estudio de área clínica el cual incluye: antecedentes históricos del Hospital General de México, Sector Salud, así como de la Unidad de Farmacología Clínica - Universidad Nacional Autónoma de México.
- Investigación en referencias bibliográficas para la elaboración del marco teórico.
- Elaboración del croquis de la Unidad (U.F.C.) y planta física.
- Recopilación de datos obtenidos en los resultados de la investigación.

7. RESULTADOS SOBRE LA CORRELACION ENTRE LOS NIVELES PLASMATICOS DE FENITOINA Y SU EFICASIA EN NIÑOS CON CRISIS TONICO-CLONICAS GENERALIZADAS.

Se evaluó la farmacocinética de la fenitoína, por la técnica de Michaelis - Menten a niños con crisis convulsivas del Servicio de Consulta Externa, con el propósito de ajustar sus dosis en base a una relación Clínico - Farmacocinética, divididos en: Grupo "A" (controlados) y del Grupo "B" (con persistencia de las crisis), a una dosis de 7 mg/kg vía oral, sus niveles séricos se midieron por inmunoensayo enzimático a las 1, 2, 4, 8 y 12 horas, después de ingerir el medicamento.

Hubo una correlación significativa ($p < 0.05$) entre la constante medida de saturación (K_m) y la velocidad máxima (V_{max}) con la edad y la dosis respectivamente en el grupo "A", el cual presento una menor capacidad metabólica que el grupo "B". Se encontro una correlación significativa ($p < 0.05$) al efectuar predicción de niveles en ambos grupos. Clínicamente los pacientes del grupo "A" estuvieron controlados y del grupo "B" hubo disminución de la frecuencia e intensidad en las crisis en 6 pacientes, dos se controlaron y dos continuaron igual. Los datos muestran que la correlación clínico - farmacocinética en los niños de difícil control, mejora el criterio de dosificación a sus necesidades.

Los efectos tóxicos y terapéuticos de fenitoína han sido reportados, observando una correlación significativa con los niveles séricos. Al rango sérico terapéutico es usualmente reconocido dentro de 10 y 20 mcg / ml. Sin embargo han reportado que los niveles séricos de 15 mcg/ml, pueden presentar efectos tóxicos. En los niños se han encontrado grandes variaciones en los niveles séricos. Los reportes obtenidos de niveles séricos de fenitoína demuestran que el metabolismo de la droga influye significativamente en su eliminación, por lo que la saturación enzimática es frecuentemente un dato de variaciones en su vida media de eliminación y ello a motivado a sugerir que la vida media de saturación de fenitoína es un factor crucial al seleccionar el intervalo de dosis y al mismo tiempo la dosis es dependiente de las propiedades farmacocinéticas en las cuales la constante medida de saturación (K_m) y la velocidad máxima (V_{max}) son constantes que determinan la dosis.

Se efectuó interrogatorio en hoja confiable se realizó historia clínica completa, un electroencefalograma, además de la biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, coproparasitoscopia. para evitar incluir algún niño con entidad patológica concomitante que interfiera con el estudio.

Se analizó los efectos heredofamiliares de epilepsia, número de embarazos, duración de la gestación, tipo de parto, peso al nacimiento, hipoxia neonatal, antecedentes personales, patológicos relacionados a la epilepsia como crisis febriles, espasmo de sollozo, traumatismos craneoencefalicos, meningoencefalitis, trastornos del aprendizaje, desarrollo psicomotor, tipo detallado de la crisis, etc., manejo anticonvulsionante previo, y examen neurológico completo que incluyó funciones mentales superiores, pares craneales, sistema motor, sistema sensitivo, reflejos miotáticos, coordinación lateral, tono muscular, fuerza muscular, peso, talla.

El estudio farmacocinético se realizó en tres sesiones (de 8:00 am. a 18:00 pm.) cada una intervalos de 15 días y consistieron en hospitalizar a los niños en la Unidad de Farmacología Clínica, los cuales estaban con tratamiento de fenitoina a dosis arriba citadas. Se obtuvieron muestras de sangre a las 1, 2, 4, 8, 12 horas, a partir de la administración matutina oral de fenitoina. La sangre se recolectó en capilares de 100 μ l. a partir de los cuales se obtuvo el plasma por centrifugación.

La cuantificación de los niveles séricos de fenitoina se determino por la técnica de inmunoensayo enzimático homogéneo (EMIT) el mismo día del estudio.

Los parámetros farmacocinéticos fueron obtenidos mediante V_{max} y K_m a través de graficar los puntos de las concentraciones en escalas semilogarítmicas, aplicando la ecuación de Michaelis - Menten. La correlación entre los niveles séricos medidos y esperados fué determinada por análisis de regresión lineal. Los datos fueron analizados usando coeficiente de correlación por significancia estadística con la T estadística. La prueba T y el análisis de varianza de una ruta fueron usados al comparar grupos de datos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Existen datos que la farmacocinética en niños y adultos es diferente e incluso en los niños es más variable.

El análisis de los trabajos realizados en relación a la variación que se observa en la farmacocinética de fenitoína y su predicción en los niveles séricos, llevó a la finalidad de conocer y evaluar los niveles séricos de fenitoína y su farmacocinética en niños de fácil y difícil control de su epilepsia bajo tratamiento anticonvulsivo con fenitoína y someterlos a un ajuste teórico de dosis e intervalos para mantener los niveles séricos terapéuticos y tratar de disminuir la presentación, intensidad, duración de la crisis y determinar la posible relación o diferencias de la farmacocinética de fenitoína con variables como: peso, talla, edad.

Se incluyeron dentro del estudio 20 niños con diagnóstico de epilepsia atendidos en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México de la Secretaría de Salud. Nueve del sexo masculino y once del sexo femenino, en edades comprendidas entre los 6 a los 15 años, subdividiéndose en dos grupos de 10. El grupo "A" consistió en grupos controlados clínicamente y el grupo "B" se etiquetó como de persistencia de las crisis debido a que al iniciar el estudio continuaban presentando crisis convulsivas aún con dosis terapéuticas de (5-10 mg/kg), administración correcta (sin leche una hora antes de los alimentos e interrumpidamente) y en forma regular por varios años (del grupo "A" 5 de ellos con 1 año de tratamiento, 2 con 2 años, 2 con 4 años y 1 con más de 4 años, del grupo "B" 4 con un año, 1 con 2 años, 1 con 3 años, 4 con 5-10 años), sin infección concomitante o parasitosis intestinal y sin factores desencadenantes (desvelo, tensión emocional, etc.)

El diagnóstico clínico se efectuó por el servicio de Neuropediatría del Hospital General, ubicándolo de acuerdo a la Clasificación Internacional de las crisis convulsivas. Para la realización del estudio se contó con el consentimiento firmado de los padres.

La figura 1. Ilustra los valores de los niveles séricos promedio de fenitoína obtenidos en las tres fases del estudio en los dos grupos considerados. Las concentraciones séricas de fenitoína fueron determinadas 2 semanas después de algún ajuste en la dosis. En su mayoría los niveles terapéuticos reportados (-,-,-,-,-,-,-,-,-,-). De acuerdo a la dispersión de los resultados no hubo diferencias significativas en los dos grupos, aunque la tendencia a presentar niveles más bajos fué en el grupo de difícil control (Grupo "B"). Los niveles obtenidos estuvieron en el rango de 0.2 mcg/ml a 33 mcg/ml. La dosis diaria estuvo en el rango de 4.7 mg/kg a 9.8 mg/Kg de peso.

Los niveles séricos obtenidos a las cuatro horas post-dosis se correlacionaron con el nivel promedio obtenido durante el día, por lo que se tomaron como dato para la obtención de los parámetros de la farmacocinética de Michaelis Menten ($V_{m\acute{a}x}$, K_m). Ver tabla 1. La velocidad máxima de saturación (K_m) obtenidas en los 20 pacientes fueron analizadas en relación a la edad (como se muestra en la figura 2 y 3). Los valores de K_m se correlacionaron con la edad solo en el grupo "A" ($p < 0.05$), siendo mayor dicho parámetro en los niños más pequeños en los 2 grupos. Por otro lado la $V_{m\acute{a}x}$. se correlacionó con la edad sólo en el grupo "A" (ver figura 4) y en los 2 grupos ésta fué mayor en niños de mayor edad. Asumiendo que los datos obtenidos son de una fase postabsorción y postdistribución, durante las cuales las concentraciones de fenitoína se consideran en pseudo equilibrio con otros fluidos que constituyen el volumen de distribución (V_d), se manejó de acuerdo a lo descrito por Garretson L. K. y Juskows (-) para obtención del volumen de distribución de acuerdo a que:

$$dC_p/dt = (-V_{m\acute{a}x} \times C_p) / (K_m + C_p \times V_d) = -K_e \times C_p$$

En la tabla 1. Se observa la capacidad metabólica (K_m) de los pacientes, que fué establecida por la relación obtenida entre la $V_{máx}$ y V_d , siendo significativamente mayor en la relación entre la concentración de fenitoína que podría saturar la mitad de la ruta enzimática (V_m/V_d) siendo significativamente menor en el grupo "A" ($p < 0,05$).

La correlación entre los niveles séricos de fenitoína obtenidos (reales) y los esperados (teóricos) fué significativa en los dos grupos (ver figura 5 y 6), aunque hubo mayor variación a concentraciones altas en el grupo "B".

Cabe señalar que se eliminaron de este análisis a 3 pacientes de este grupo por complicación clínica (parasitosis, faringoamigdalitis y cambio de tipo de crisis) y a uno del grupo "A" por cambios de presentación comercial.

TABLA I. PARAMETROS FARMACOCINETICOS DE FENITOINA EN NIÑOS

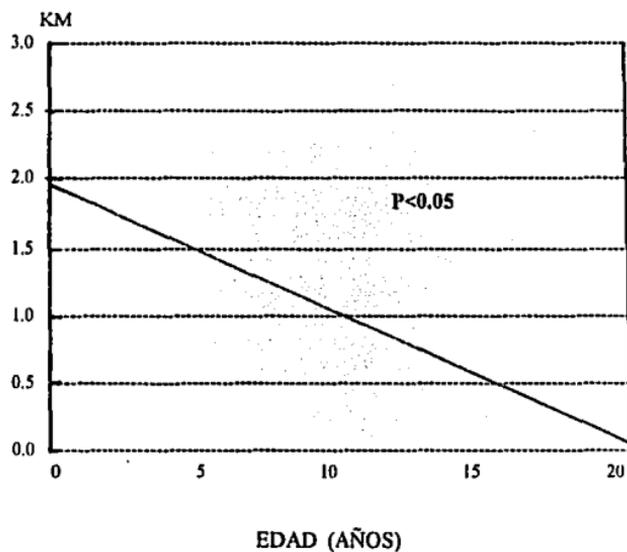
GRUPO A						
NOMBRE	KM MG/L	VMAX MG/DIA	VMAX/VD MG/L/DIA	KM/VD MG/L	ALBUMINA (%)	PROTEINAS (%)
CVA	1.121	282.6	11.673	3.574	4.7	7.7
BRMP	0.107	303.4	6.654	0.130	4.8	7.5
NRHB	1.159	190.2	14.437	5.456	4.6	7.6
MPA	0.250	312.3	25.524	0.865	4.7	7.4
NCN	0.614	303.0	11.177	1.567	4.5	6.9
DCG	0.239	309.0	9.239	0.410	4.0	7.4
RHN	0.878	341.5	13.528	0.947	3.9	7.1
RGML	0.125	404.0	13.959	0.015	4.8	8.1
RFD	0.665	152.4	2.250	1.215	5.0	9.0
MBH	2.750	390.5	12.049	1.575	4.2	7.9
	0.828+0.837	298.8+78.2	12.049+6.393	1.574+-1.80	*4.5+-0.36	*7.6+-0.58
GRUPO B						
NOMBRE	KM MG/L	VMAX MG/DIA	VMAX/VD MG/L/DIA	KM/VD MG/L	ALBUMINA (%)	PROTEINAS (%)
RCE	-4.969	76.9	5.231	6.691	4.5	7.5
GAKE	-32.532	232.1	15.152	73.453	4.1	6.7
SSJA	0.066	310.5	2.166	0.026	4.7	7.6
MVB	0.340	333.5	14.914	0.928	4.0	7.2
AGR	0.268	306.2	15.768	0.608	4.1	7.1
GEF	0.135	174.9	6.035	0.089	4.2	7.0
AMJ	0.175	253.3	17.465	0.600	3.9	7.4
CCA	0.110	184.3	4.410	0.063	4.2	7.4
CHF	0.171	362.7	5.271	0.125	3.9	6.6
HLRI	133.107	444.9	148.007	11.492	4.0	6.9
	9.7+44.5	267.9+106.2	23.4+44.1	9.4+22.8	*4.1+-0.25	*7.1+-0.34

Km = Constante media enzimática de saturación

Vmax = Velocidad máxima de saturación

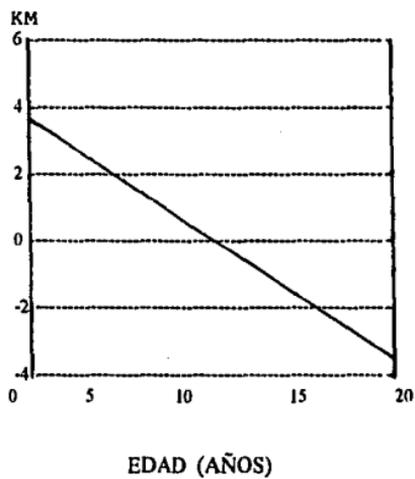
Vd = Volumen de distribución

GRUPO A
FIGURA 2



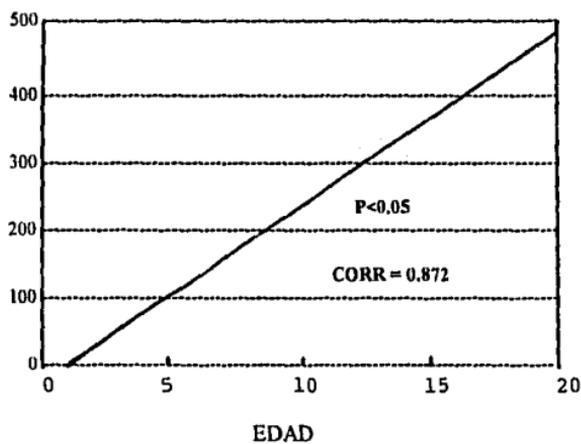
RELACION DE LOS VALORES DE KM Y VMAX
CON RESPECTO A LA EDAD.

GRUPO B
FIGURA 3



RELACION DE LOS NIVELES OBTENIDOS DE
KM Y VMAX CON RESPECTO A LA EDAD

**GRUPO A
FIGURA 4**



RELACION DE LOS VALORES OBTENIDOS
DE VMAX CON RESPECTO A LA EDAD

La tabla 2. Muestra los datos clínicos relevantes de los dos grupos, en donde los pacientes del grupo "B" difieren del grupo "A" en algunos aspectos como son: a) la concentración de albumina plasmática tiende a ser menor, b) tiempo de evolución de la epilepsia es mayor de 4 años, c) 7 de ellos presentaron retraso mental, d) el desarrollo psicomotor es anormal en 7 niños, e) en 8 la exploración neurológica es anormal.

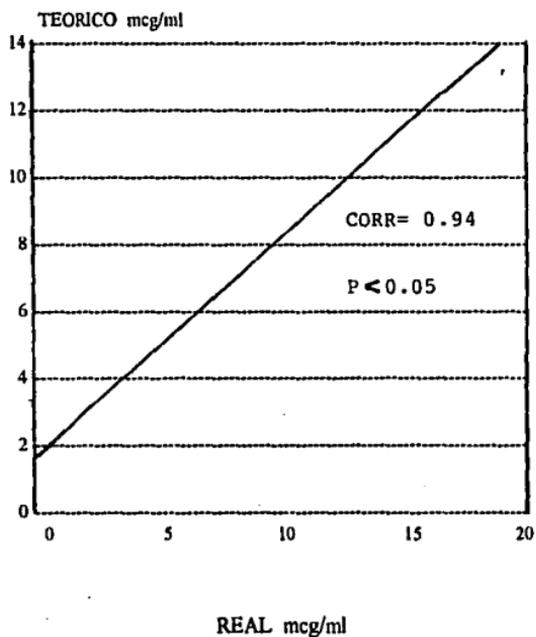
En el grupo "B" se obtuvo el control en 2 pacientes; mejoría en pacientes (intensidad de crisis en 3, duración en 5 y 6 en frecuencia).

TABLA 2. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

GRUPO A							
NOMBRE	TIEMPO DE EVOLUCION DE LA EPILEPSIA	TIPO DE CRISIS	RETRASO MENTAL	DESARROLLO PSICOMOTOR	EXPLORACION NEUROLOGICA	EEG	MANEJO ANTICONVULSIVANTE
CVA	1	CTCG	NO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	DFH
BRMF	3	CTCG	NO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	DFH
NRIB	4	CPS-CTCG	SI	NORMAL	ANORMAL	PAROXISMO GENERALIZADO	DFH
SFA	1	CTCG	NO	NORMAL	NORMAL	PAROXISMO GENERALIZADO	DFH
NCN	2	CTCG	NO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	DFH
DCQ	1	CTCG	NO	NORMAL	NORMAL	ENCEFALOPATIA DIFUSA	DFH
RIM	4	CTCG	NO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	DFH
ROML	4	CAQ Y CTCG	NO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	DFH
RFD	1	CAQ	NO	NORMAL	NORMAL	NORMAL	DFH
MBH	2	CPS Y CTCG	NO	NORMAL	NORMAL	ASIMETRIA	DFH
	*23+14						
GRUPO B							
NOMBRE	TIEMPO DE EVOLUCION DE LA EPILEPSIA	TIPO DE CRISIS	RETRASO MENTAL	DESARROLLO PSICOMOTOR	EXPLORACION NEUROLOGICA	EEG	MANEJO ANTICONVULSIVANTE
RCE	5	CTCG	SI	ANORMAL	ANORMAL	PAROXISMO FOCALIZADOS	DFH + Fb
GAKE	2	CTCG	SI	ANORMAL	ANORMAL	PAROXISMO FOCALIZADOS	DFH
SSIA	1	CTCG	SI	ANORMAL	ANORMAL	PAROXISMO FOCALIZADOS	DFH
MVB	3	CPS-CTCG	NO	NORMAL	NORMAL	PAROXISMO FOCALIZADOS	DFH + CB2
AGR	7	CTCG	SI	ANORMAL	ANORMAL	NORMAL	DFH
DEF	7	CTCHEMICUERPO	SI	ANORMAL	ANORMAL	PAROXISMO GENERALIZADO	DFH + PAB
AMJ	1	CTCG	NO	ANORMAL	ANORMAL	PAROXISMO GENERALIZADO	DFH
CCA	1	CPS - CTCG	NO	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	DFH
HLRI	1	CRCHEMICUERPO	SI	NORMAL	NORMAL	ENCEFALOPATIA DIFUSA	DFH
	*29+25						

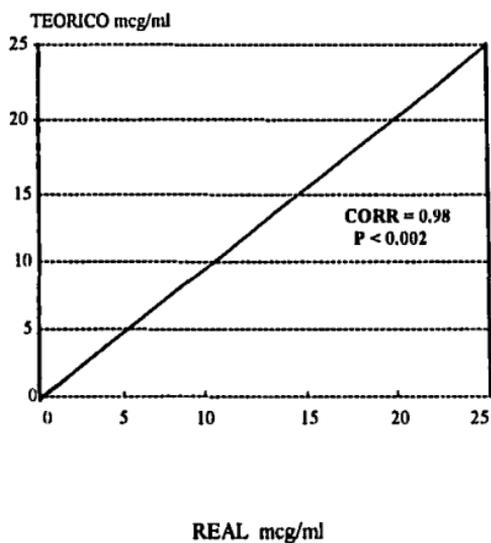
* X +- DS

GRUPO A
FIGURA 5



RELACION ENTRE VALORES SERICOS
OBTENIDOS (REALES) Y DESEADOS (TEORICOS)

GRUPO B
FIGURA 6



RELACION DE LOS VALORES SERICOS
OBTENIDOS (REALES) Y DESEADOS (TEORICOS)

8. CONCLUSIONES

8.1. CONCLUSIONES DEL PROTOCOLO

El hallazgo de los niveles bajos obtenidos de pacientes de difícil control aún con dosis ligeramente mayores en promedio, indica que probablemente exista una mayor capacidad metabólica.

Se sugirió que hay un mayor metabolismo en los niños que en los adultos, en nuestro caso suponemos que en los que presentaron niveles séricos más bajos con relación de capacidad metabólica ($Vm \times Vd$) mayor y estuvieron con tratamientos de fenitoína por más tiempo, existió una mayor inducción enzimática la cual ha sido reportada con fenitoína.

Se han reportado también que los niveles de proteínas totales pueden modificar la cantidad de fenitoína unida y libre.

En los niños de difícil control hubo una tendencia a presentar hipoalbumiemia lo que estaría indicando una mayor fracción del fármaco libre y con ello una mayor cantidad de sustrato, produciendo por ende mayor inducción enzimática tal como se ha reportado. Los niveles séricos de fenitoína obtenidos durante el día fueron variables entre los niños. Sin embargo la menor variación individual permitió que los valores obtenidos correspondan a la fase de equilibrio, es decir, un balance entre lo absorbido y lo eliminado. Los valores de K_m relacionados con la edad se correlacionaron sólo con el grupo "A". Se encontró cierta correlación en los niños de 6 a 11 años y se observó que era menor que los adultos, aunque también se ha reportado que no existe tal correlación. Nuestros resultados hacen suponer que en los pacientes con dosis menores y menor tiempo de tratamiento, es posible establecer correlación, como en el caso de los pacientes del grupo "A", mientras que en aquellos con tratamiento prolongado aumenta la dispersión de los datos y se pierde la correlación.

La velocidad máxima de saturación ($V_{m\acute{a}x}$) generalmente fue mayor que la dosis administrada, lo que quizá impidió que obtuviéramos niveles séricos muy altos de fenitoína, tal como ha sido reportado por otros investigadores. En los grupos estudiados la $V_{m\acute{a}x}$ fue mayor conforme a la edad de los niños. Algunos autores han encontrado una relación inversa, sugiriendo que la velocidad máxima de saturación esta en relación al tamaño con respecto al peso corporal con una actividad mayor en la enzima que metaboliza a la fenitoína por gramo de tejido hepático. Reportaron que a $V_{m\acute{a}x}$, mayor en los niños es la explicación en sus mayores requerimientos en la cantidad de fenitoína. Nuestros resultados también concuerdan con esta explicación y suponemos que la biotransformación de fenitoína en los niños es incrementada en el hígado por su capacidad metabólica.

Con el fin de establecer la posible relación de los valores farmacocinéticos de las variables biológicas de talla y peso se realizó un análisis de regresión lineal, no encontrándose relación significativa.

Los datos encontrados a través del modelo de Michaelis Menten muestran la necesidad de conocer la constante media de disociación enzimática (K_m) y la velocidad máxima de saturación en los niños de difícil control para poder establecer un ajuste de dosis y reducir el número, intensidad y/o duración de la crisis convulsivas. Por otro lado el retardo psicomotor y examen neurológico anormal dificultan la farmacocinética adecuada de fenitoína.

El uso crónico de fenitoína en los niños hace necesario establecer sus constantes farmacocinéticas para poder establecer un criterio de dosificación más acorde a sus necesidades o bien incluso la posibilidad de cambio o suma de otro agente anticonvulsivo, tratando de controlar las crisis con monoterapia.

8.2 CONCLUSIONES DEL INFORME

Al término del servicio social se logró las siguientes conclusiones:

- Se cumplieron los objetivos inicialmente trazados en el informe, tanto el general, específico y particular, al dar a conocer las actividades que se llevaron a cabo en el protocolo de investigación de fenitoína en la Unidad de Farmacología Clínica - Universidad Nacional Autónoma de México.

- Se participó directamente en el protocolo de investigación teniendo actividades tales como: administrativas, técnicas, docentes y de investigación, mencionadas anteriormente y desglosadas por cada actividad en el presente informe.

- Con respecto al control de dosificación proporcionado por la unidad de farmacología clínica, se desprende que es necesario individualizar las dosis de los pacientes para obtener una mejor evolución, cabe recordar que como medida de prevención para evitar daños producidos colateralmente por la fenitoína, es necesario analizar la función renal y hepática no se encuentren alterados en el momento de iniciar el tratamiento con fenitoína tal y como se menciona en la definición de variables.

- Se pusieron en práctica los conocimientos teórico-práctico obtenidos en la formación académica del Licenciado en Enfermería y Obstetricia, así como de nuevos conocimientos en la práctica hospitalaria con pacientes pediátricos con crisis convulsivas generalizadas.

- Con respecto al marco teórico utilizado cabe señalar que se manejaron rubros que justifican las variables tal como: hidantoínas aspecto importante, farmacocinética, toxicidad, concentraciones plasmáticas. Así mismo se incluyo epilepsia de la cual se retomaron aspectos importantes como es la clasificación de las crisis epilépticas, desglosadas cada una. Por último se hizo referencia a los factores adquiridos en la etiología de la epilepsia, ya que la muestra representativa fueron pacientes que en su mayoría cursaron con alguna etiología mencionada, por lo tanto este tema no se tomo para justificar algún indicador, sin embargo para fines didácticos es imprescindible su conocimiento. Es importante mencionar que estamos de acuerdo con los resultados obtenidos de la presente investigación que se llevó a cabo en la Unidad de Farmacología Clínica - Hospital General de México en el protocolo de investigación titulado "Correlación entre los niveles plasmáticos de fenitoína y su eficacia en niños con crisis tónico - clónicas generalizadas." con clave DIC/88/FA/505/00/001/069. Esto repercutirá en la formación académica del Licenciado en Enfermería y Obstetricia, ya que cuenta con los conocimientos profesionales que se requieren y se han comprobado en la Unidad de Farmacología Clínica - Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital General de México - Sector Salud.

9. ANEXOS

ANEXOS NO. 1 CLASIFICACION DE CRISIS EPILEPTICAS

ANEXOS NO. 2 FORMATO DE FENITOINA

ANEXOS NO. 3 FORMATO PARA EL SERVICIO DE DIETOLOGIA

ANEXOS NO. 4 PLAN DE TRABAJO DEL PASANTE

A N E X O I**CLASIFICACION DE CRISIS EPILEPTICAS**

CLASIFICACION DE LAS CRISIS EPILEPTICAS

LIGA INTERNACIONAL CONTRA LA EPILEPSIA (TOKIO, 1981)

I. Crisis parciales (focales, locales)

Las crisis parciales son aquellas en las que el primer evento clínico señala una activación de un grupo neuronal en uno o en ambos hemisferios. Las parciales se clasifican teniendo en cuenta si se altera la conciencia o no. Cuando la conciencia no se altera, las crisis se clasifican como parcial simple; cuando se altera las crisis se clasifican como parcial compleja. El trastorno de la conciencia puede ser el primer síntoma o una crisis parcial simple puede transformarse en una compleja. En pacientes con trastornos de la conciencia pueden presentarse alteraciones de conducta como automatismo. Igualmente, una crisis parcial simple puede progresar a una crisis generalizada.

La alteración de la conciencia se define, para fines de esta clasificación, como la incapacidad para responder normalmente a estímulos externos, por alteraciones en la vigilia y disminuir la capacidad de respuesta. Hay evidencia de que las crisis parciales simples generalmente inician en un hemisferio (unilateral); en cambio, las crisis parciales complejas suelen tener representación hemisférica bilateral.

Las crisis parciales pueden clasificarse dentro de los siguientes grupos fundamentales.

Crisis parciales que evolucionan a convulsiones tónico - clónicas generalizadas. (CTG)

1. Simples que evolucionan a (CTG)
2. Complejas que evolucionan a (CGT) incluyendo aquellas con inicio parcial.

TIPO CLINICO DE CRISIS	TIPO DE DESCARGA
A. Crisis parcial simple sin alteraciones de la conciencia.	Descarga local contralateral que inicia en el área correspondiente representación cortical.

1. Con signos motores
 - a) Motora focal sin marcha
 - b) Motora focal con marcha (Jacksoniana)
 - c) Versiva (generalmente contraversiva)
 - d) Postural
 - e) Fonatoria
2. Con síntomas somatosensoriales especiales (alucinaciones simples, por ejemplo: luces, relampagos, zumbidos, escozor).
 - a) Somatosensoriales
 - b) Visuales
 - c) Auditivos
 - d) Olfatorios
 - e) Gustatorios
 - f) Vestiginosas

3. Con signos y síntomas autonómicos (incluyendo sensaciones epigástricas, palidez, eritema, y dilatación pupilar).
4. Con síntomas psíquicos (alteraciones de las funciones cerebrales superiores).

Estos rara vez ocurren sin deterioro de la conciencia y se observan mucho más como crisis parciales complejas.

- a) Disfácias
- b) Disnéscias
- c) Cognocitivas (por ejemplo: pensamientos forzados)
- d) Afectivas (miedo, ira, etc....)
- e) Ilusiones (por ejemplo: macropsia)
- f) Ilusiones estructuradas (por ejemplo: música, ecenas)

TIPO CLINICO DE CRISIS

TIPO DE DESCARGA

B. Crisis parcial compleja con deterioro de la conciencia: algunas veces puede comenzar con sintomatología simple.

Descarga unilateral o frecuentemente bilateral, difusa o focal en regiones temporales o frontotemporales; puede ocurrir que sea parcial o generalizado.

1. Inicio simple con deterioro de la conciencia

- a) Son manifestaciones parciales simples de deterioro de la conciencia.
- b) Con automatismo.

2. Con deterioro de la conciencia al inicio

- a) Con deterioro de la conciencia al inicio
- b) Con automatismo

C. Crisis parciales simples evolucionan a convulsiones tónico-clónicas generalizadas (CTG con inicio parcial o focal.)

Las descargas mencionadas se vuelven secundarias y rápidamente generalizadas.

1. Crisis parciales simples que evolucionan a CTG

2. Crisis parciales complejas que evolucionan a CTG

3. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas y posteriormente a CTG.

II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)

Las crisis generalizadas son aquellas en que la primera manifestación señala inclusión de ambos hemisferios. La conciencia puede alterarse y ser la manifestación inicial. Las manifestaciones motoras son bilaterales. El patrón es bilateral al inicio y presumiblemente refleja descarga neuronal que se disemina a ambos hemisferios.

TIPO CLINICO DE CRISIS

A. Crisis de ausencia

- a) Deterioro de la conciencia pueden presentarse solas o combinadas.
 - b) Con ligeros movimientos clónicos.
-

III. Crisis epilépticas no clasificadas.

Incluye todas las crisis que no pueden clasificarse debido a los datos incompletos o inadecuadas y algunas de las cuales no pueden incluirse en las categorías hasta ahora descritas. Estas incluyen algunas crisis neonatales, por ejemplo: movimientos oculares rítmicos y movimientos de natación y masticatorios.

IV. Adendum

1. Crisis epilépticas repetidas que ocurren en diversas circunstancias.

- a) Como ataques fortuitos, que llegan inesperadamente y sin alguna provocación evidente.
- b) Como ataques cíclicos, más o menos a intervalos regulares (por ejemplo: en relación con el ciclo menstrual o con el ciclo de sueño - vigilia).
- c) Como ataque provocados por: I) Factores sensoriales (fatiga, alcoholismo, emoción, etc.), o II) factores sensoriales referidos como crisis reflejas.

2. Crisis prolongadas o repetitivas (status epilepticus).

El término status epilepticus se emplea cuando una crisis persiste en un periodo prolongado o se repite lo suficiente para producir un evento epileptico persistente (status implica un estado fijo y persistente). El status epilepticus puede clasificarse en parcial (por ejemplo: Jacksoniano) o generalizado (por ejemplo status de audencia o status tónico-clónico). Cuando se presenta un episodio motor muy localizado se denomina epilepsia parcial continua.

A N E X O 2
FORMATO DE FENITOINA

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, SS.
UNIDAD DE FARMACOLOGIA CLINICA**

FORMA DE CONSENTIMIENTO

Nombre del estudio: "Correlación entre los niveles plasmáticos de fenitoína y su eficacia en niños con crisis tónico-clónicas generalizadas".

CLAVE: DIC/88/FA/505/00/001/069

Se me solicito que mi hijo (a) participará en este estudio dirigido por el Dr. Francisco García Márquez.

El proposito del mismo es obtener un mejor control de las crisis que presenta mi hijo (a) a través de la obtención de muestras sanguíneas.

La decisión de que mi hijo (a) participe en este estudio es voluntaria y tendré la absoluta libertad de retirarlo del mismo en cualquier momento, sin sanción o represalia de ninguna especie.

Entiendo que con los resultados obtenidos se hará un reporte que podrá publicarse y ser del conocimiento de otras personas que trabajan en el campo de la Medicina.

Consiento en que mi hijo (a) ingrese 30 minutos antes de la administración del medicamento, el día en que se me solicite y de que obedezca las indicaciones que se me den.

Consiento en que mi hijo (a) permanezca en el área de Hospitalización del edificio de Investigación Clínica del Hospital General de México, SS. Donde se llevará a cabo el estudio, durante 9 horas. Consiento en que se le tomen 5 muestras sanguíneas al picar el dedo pulgar, tomando en cada muestra 6 gotas de sangre. Tres muestras sanguíneas en una segunda ocasión a los 15 días de haberse efectuado la primera, y sólo en caso de que no hayan sido controladas sus crisis, se le tomen 5 muestras sanguíneas por tercera ocasión, a los dos meses después de la segunda ocasión.

Acepto que se le den 2 comidas durante las horas que esta hospitalizado de acuerdo a las normas dietéticas del Hospital.

Entiendo que el nombre de mi hijo (a) no será usado y su identidad será protegida y que si solicito, se me proporcionará de dicha publicación.

Entiendo que este estudio ha sido aprobado por las Autoridades del Hospital General de México, SS. y entiendo que no será ningún riesgo para mi hijo (a).

He leído esta forma y su contenido me ha explicado y todas mis preguntas sobre este estudio han sido contestadas satisfactoriamente.

Al firmar y/o colocar mi huella digital estoy de acuerdo en que mi hijo (a) participe en este estudio.

NOMBRE DEL PADRE O TUTOR

FIRMA Y/O HUELLA

FECHA

NOMBRE DEL INVESTIGADOR

FIRMA

FECHA

TESTIGOS DEL PROCEDIMIENTO DEL CONCENTIMIENTO

NOMBRE

FIRMA

FECHA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, SS.
UNIDAD DE FARMACOLOGIA CLINICA
UNIDAD DE PEDIATRIA

VALORACION CLINICA DE CONTROL

I. FICHA DE IDENTIFICACION

NOMBRE: _____ EDAD: _____ SEXO: _____
LUGAR DE RESIDENCIA: _____
FECHA DE ESTUDIO: _____

II. EXPLORACION FISICA GENERAL

PESO: _____ TALLA: _____
NISTAGMUS: _____ ATAXIA: _____ LETARGIA: _____
HIPERPLASIA GINGIVAL: _____ HIRSUTISMO: _____
PALIDEZ: _____

AUSENCIA DE CRISIS CONVULSIVAS: _____

PRESENCIA DE CRISIS CONVULSIVAS: _____

IGUAL: _____

AUMENTADAS: _____

DISMINUIDAD: _____

FACTOR DESENCADENANTE: DESVELO: _____ HIPERTERMIA: _____

MENSTRUACION: _____

ENFERMEDAD SISTEMICA: _____

OTROS: _____

OBSERVACIONES:

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, SS.
UNIDAD DE FARMACOLOGIA CLINICA

EVALUACION CLINICO-FARMACOLOGICA

Paciente: _____ Fecha: _____
 Edad: _____ Peso: _____ Hora: _____
 Sexo: _____ F/A mm Hg: _____
 Antecedentes de importancia: _____ FC lat./min.: _____
 _____ Temp °C: _____
 _____ FR: _____

Diagnóstico (s): _____
 Sin iniciales: _____

Medicamentos concomitantes: _____

Medicamento solicitado: _____

Dosis total/día administrada: _____ Via: _____

Fecha y hora dosis inicial: _____

Fecha y hora última dosis: _____

Horario de toma de muestras respecto a la administración del medicamento. _____

Médico solicitante: _____

Recibió: _____

Resultado: _____

Examen de laboratorio: _____

B.H.

Q.S.

Pruebas de funcionamiento hepático

Bilirrubinas

TGO

TGP

Proteínas totales

R A/G

Creatinina

A N E X O 3**FORMATO PARA SERVICIO DE DIETOLOGIA**

**FORMATO PARA SOLICITAR DIETAS AL DEPARTAMENTO DE
DIETOLOGIA****UNIDAD DE FARMACOLOGIA CLINICA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
S.S. - U.N.A.M.
EDIFICIO-204
OFICIO No. 00/00
FECHA: _____**

C.P. Roberto Mendoza Palacio
Departamento de nutrición
Hospital General de México, SS.
Presente.

Por medio de la presente solicito a usted 2 dietas para el día
_____ mes _____ con las siguientes características:

Dieta tipo: _____ cal.

Las cuales serán repartidas en dos tomas a las 9:00 a.m. y 13:00 p.m., mismas que serán utilizadas para el protocolo DIC/FA/505/00/001/069.

Agradezco de antemano la atención al presente.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

DR. FRANCISCO GARCIA MARQUEZ
Jefe de la Unidad.

C.c.p. C.P. Ma. Teresa Hernández Bravo.- Depto. de Presupuesto y Control del Hospital General de México, SS.

Recoge la Dieta: _____

A N E X O 4
PLAN DE TRABAJO DEL PASANTE

II PLAN DE TRABAJO DEL PASANTE

INTRODUCCION

Al conocer la Unidad de Farmacología Clínica del Hospital General de México, en el cual se inicia el servicio social se considera es pertinente elaborar y dar a conocer, el plan de trabajo del pasante en el cual se establecerán las actividades a realizar dentro de la Institución por el pasante de la Licenciatura en Enfermería y Obstetricia.

A continuación se dá a conocer los apartados del programa para el servicio social en la Unidad de Farmacología Clínica de la Universidad Nacional Autónoma de México - Secretaría de Salud.

JUSTIFICACION

El presente programa es elaborado con la finalidad de dar a conocer las actividades, administrativas, técnicas y de investigación a nivel licenciatura, que se llevarán a cabo en la Unidad de Farmacología de la Universidad Nacional Autónoma de México- Secretaría de Salud, por el pasante de la Licenciatura en Enfermería y Obstetricia durante la prestación del servicio social.

OBJETIVOS GENERALES

Poner en práctica los conocimientos adquiridos en el transcurso de la carrera de Licenciado en Enfermería y Obstetricia, así como retroalimentar dichos conocimientos.

Planear y organizar las actividades de enfermería para el aprovechamiento óptimo de los recursos disponibles en la Unidad.

LLevar a cabo las actividades de enfermería de manera directa controlada y de buena calidad integrandolo, armónicamente con el equipo multidisciplinario de salud.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Participación en las investigaciones que se lleven a cabo de acuerdo a las necesidades de la Unidad de Farmacología, como elemento del departamento de enfermería.

Cumplir con un 100 % de los objetivos específicos del presente programa.

Desempeñar actividades de investigación, asistencial y técnica.

Informar a la coordinación del servicio social sobre las actividades realizadas en los ámbitos de investigación, asistencial y técnica.

Llevar a cabo la atención del paciente del protocolo asignado, así como la toma de muestras, centrifugación y determinación de las mismas.

METAS

Porcentaje de acuerdo al tipo de actividad a realizar durante el servicio social.

ACTIVIDAD	PORCENTAJE
Técnica	25 %
Administrativa	25 %
Investigación	50 %
T o t a l -----	100 %

En el apartado de investigación se participa directamente en el protocolo del fármaco que se está investigando y se busca información en bibliotecas.

LIMITES

Lugar:

Unidad de Farmacología Clínica - Universidad Nacional Autónoma de México -
Hospital General de México - Secretaría de Salud.

Tiempo:

Del 2 de Octubre de 1989 al 2 de abril de 1990

Universo:

Pacientes en estudio de acuerdo al protocolo en que son asignados por la Unidad de Farmacología Clínica.

Recursos:

" Humanos "

1. Jefe de la Unidad de Farmacología Clínica
2. Pasantes de la Licenciatura en Enfermería y Obstetricia
3. Coordinadora de la Unidad de Farmacología Clínica
4. Asesora del Servicio Social

" Materiales "

Papelera suficiente para la formación de expedientes, material y equipo para la obtención de muestras sanguíneas, equipo de somatometría, soluciones parenterales, venopac, punzocat, jeringas, agujas, torundas, gasas, alcohol, lancetas, tubos capilares, tubos de ensaye, termómetros, gradillas, ligaduras, centrifuga, porta termómetros.

ORGANIZACION

De acuerdo con el contenido de los diferentes protocolos de investigación que se ha asignado a la participación de los pasantes de la Licenciatura en Enfermería será , elaborado el programa de actividades, que se le han asignado a los mismos, en coordinación con el Jefe de la Unidad y de los médicos responsables de cada uno de los protocolos.

METODOLOGIA

Se anexa un cronograma de actividades el que en forma concreta se plasman las actividades más relevantes que el pasante de la Licenciatura en Enfermería deberá realizar a lo largo del servicio social.

EVALUACION

Directa: Por el Jefe de la Unidad de acuerdo al desempeño observado en la práctica diaria, en la colaboración para la continuación de los diferentes protocolos de investigación.

Indirecta: Se hará por el Coordinador del Servicio Social mediante el informe que será entregado en la Coordinación de Servicio Social en la Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia de la Universidad Nacional Autónoma de México, en forma bimensual.

En dicho informe se plantearán las actividades realizadas en forma detallada dentro del Servicio Social, informes que serán revisados y corregidos por y con la colaboración de la Asesora Lic. Enf. Norberta López Olguín, docente de la Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia de la Universidad Nacional Autónoma de México.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR
AUTORIZACION DEL SERVICIO SOCIAL EN LA U.F.C.	▲						
ENTREVISTA CON EL JEFE DE LA UNIDAD	▲						
ORIENTACION EN LA UNIDAD	▲▲						
ELABORACION DEL DIAGNOSTICO SITUACIONAL	▲▲						
ELABORACION DEL PLAN DE TRABAJO	▲▲						
INVESTIGACION Y DESARROLLO DE BIBLIOGRAFIA	▲▲	▲▲		▲▲	▲▲	▲▲	
ELABORACION DE INFORME BIMENSUAL		▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	
REUNION CON ASESORA PARA REVISION DE INF.		▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	
ENTREGA DE INFORME EN LA COORDINACION DE SS		▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	
ENTREVISTA Y ASESORAMIENTO POR PARTE DEL JEFE DE UNIDAD		▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	
COORDINACION CON EL DEPTO. DE ENFERMERIA DEL DEL H.G.M.		▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	
COLABORACION DIRECTA CON LOS DEPTO. DE APOYO		▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	▲▲	
CONCENTRADO DE ACTIVIDADES PARA LA ELABORACION DEL INFORME FINAL						▲▲	
ENTREGA DEL INFORME FINAL A LA COORDINACION DEL SS DE LA E.N.E.U.							▲

10. REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS

ALONSO, V. E. Genética de la epilepsia en Epilepsia .
Feria U. A. Ed. trillas México, D. F. 1986. PP: 325

ALONSO, U. A. Aspectos Clínicos y Farmacocinéticos de los medicamentos antiepilépticos en apilépisia. Feria U. A.. Ed. Trillas México, D. F. 1986 pp: 410

CHIBA, K. Michaelis Menten Farmacocinética de la Fenitoína y su aplicación en pacientes en edad pediátrica. Jornadas Pediátricas México, D. F. 1980. pp: 620

EDICIONES, PLM. S. A. de C.V. Direccionario de Especialidades Farmacéuticas.
México, D. F. 1988. pp: 860

FERNANDEZ DEL CASTILLO FRANCISCO. Hospital General Antecedentes y Evolución, Reseña Histórica. Ed. ARS, Primera Edición México, D. F. 1946 pp: 96

FARRERA VALENTI P. Medicina Interna. Ed. Marin Tomo II México, D. F. 1982.
pp. 1188

FERIA A. Y RUBIO F. Generalidades y Dosificación de la epilepsia en Epilepsia. Feria U.
A. Ed. Trillas México, D. F. 1986 pp: 685

GOODMAN GILMAN ALFRED. Bases Farmacológicas de la terapéutica Ed.
PANAMERICANA 7a. Edición, México, D. F. 1985 pp: 1108

MATTSON, R. H. Y COLS. Comparación de la carbamacepina, fenobarbital, fenitoína y crisis tónica - clónicas generalizadas. Jornadas Médicas, México, D. F. 1985. pp: 290

MARTINEZ, O. Medio de acción de algunos Fármacos en Epilepsia. Feria U. A. Ed. Trillas México, D. F. 1986 pp: 250

OTERO, O. Nuevas estrategias en el manejo del paciente epiléptico en epilepsia. Feria U.A. Ed. Trillas, México, D. F. 1986 pp: 380

ROJAS RAMIREZ JOSE, UNAM / Fac. de Medicina - H.G.M. SS. Simposio, La farmacología Clínica en México estado actual y perspectiva. Ed. Talleres Gráficos de la Facultad de Medicina, UNAM, 1a. Edición México, D. F. 1985 pp: 157

RALL, T. W. Y SHLEIFER. Drogas efectivas para el tratamiento de la epilepsia en las bases farmacológicas de la terapéutica. GOODMAN G. A. Ed. Panamericana, Buenos Aires.. pp: 1108

SANDOVAL, M. E. Y TORNER, Neurotransmisión y epilepsia en epilepsia. Feria U.A. Edit. Trillas, México, D. F.. 1986 pp: 685