

Determinación de drogas anticonvulsivas en saliva. Correlación de las concentraciones plasmáticas

MIGUEL ANGEL MONTOYA-CABRERA,
GABRIEL LOPEZ-MARTIN y
MINERVA ESCARTIN-CHAVEZ

Se conoce la relación que existe entre las concentraciones plasmáticas de las drogas y sus efectos farmacológicos o tóxicos. Mediante el seguimiento o "monitorización" de estas concentraciones es posible realizar estudios de farmacología clínica. A pesar de las ventajas del método, en niños ofrece limitaciones técnicas, por lo que se ha intentado usar otros especímenes además de la sangre, particularmente la saliva. En un estudio de 85 pares de muestras de sangre y saliva tomadas simultáneamente, se determinaron las concentraciones de diversas drogas anticonvulsivas. Las diferencias de las dos variables en todos los casos fue significativa ($p < 0.05$) y su correlación en general fue buena. Se concluye que la saliva es un producto útil para identificar y cuantiar drogas anticonvulsivas, ya que los valores encontrados guardan una relación constante, para cada droga, con las concentraciones plasmáticas.

CLAVES: Saliva, plasma, drogas anticonvulsivas.

Un avance fundamental de la farmacología clínica fue la demostración de la relación que existe entre las concentraciones plasmáticas de las drogas y sus efectos farmacológicos o tóxicos, ya que indirectamente reflejan las concentraciones de aquellas en sus sitios de acción, generalmente receptores tisulares o celulares.¹⁻³ Mediante diversas técnicas de laboratorio se conocen los niveles plasmáticos terapéuticos o valores

de referencia de muchos fármacos por debajo de los cuáles no se obtiene respuesta terapéutica y por arriba ocurren efectos tóxicos.⁴⁻⁶ Un ejemplo son las drogas anticonvulsivas en las que se ha demostrado que sus concentraciones plasmáticas se mantienen en equilibrio con las concentraciones en el cerebro que es su sitio de acción farmacológica.^{7,8}

Por el sistema de determinaciones plasmáticas en tiempos determinados o "monitorización" de drogas, se han llevado a cabo estudios de farmacocinética con estos medicamentos,^{9,10} cuya utilidad clínica está probada. Sin embargo, cuando se aplica a pacientes pediátricos pueden surgir dificultades técnicas, i.e.: la práctica de punciones venosas múltiples para obtener el número de muestras necesarias para el estudio y el volumen de sangre, que en niños pequeños o prematu-

Recibido: 3 de junio de 1983
Aceptado: 7 de noviembre de 1983

Todos los autores. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

ros puede ser muy importante. Para obviar estas dificultades se ha intentado el empleo de otros especímenes biológicos de más fácil obtención con resultados confiables. Estudios con drogas anticonvulsivas en saliva, han mostrado que en general guardan buena relación con su concentración en el plasma, si bien la mayor parte de los estudios se han efectuado en adultos.¹¹⁻¹⁴ Por el contrario, investigaciones con otras drogas no han mostrado correlación significativa.^{15,16}

Por estas discrepancias y ante la posibilidad de contar con un método no agresivo aplicable sobre todo en niños, se estudiaron pacientes pediátricos a quienes se administraban drogas anticonvulsivas, a fin de conocer si existía correlación entre sus concentraciones en la sangre y la saliva.

Material y métodos

Se estudiaron 85 pares de muestras de sangre y saliva tomadas simultáneamente en niños con padecimientos neurológicos tratados con drogas anticonvulsivas. La muestra de sangre (2 a 3 ml sin anticoagulante) se obtuvo en los niños mayores por punción de una vena periférica y en los menores, por punción con lanceta en los talones y toma de la sangre con tubos capilares de Natelson. La muestra de saliva (1 a 2 ml), se tomó previo aseo de la cavidad bucal con solución fisiológica. En la mayor parte de los casos la muestra se

consiguió sin dificultades por toma directa con un gotero fino; en unos más, fue necesario estimular la secreción salival colocando polvo de sabor naranja que contenía en su fórmula ácido ascórbico o por masticación de parafina contenida en papel parafinado.¹⁷⁻²¹

En ambas muestras se dosificaron las drogas anticonvulsivas por método de inmunoensayo enzimático homogéneo o EMIT (*Enzyme-multiplied-immunoassay-technique*), con el empleo de un espectrofotómetro Gilford con dilutor automático y computadora C.P. 5000 para el análisis de los resultados. A estos últimos, pareados para cada droga estudiada en los dos especímenes señalados, se les aplicó la prueba de significancia de "t" de Student y el coeficiente de correlación.

Resultados

Los fármacos investigados fueron el difenilhidantoinato (n = 49), el fenobarbital (n = 18), la carbamacepina (n = 8) y el diacepam (n = 10).

En la figura 1 se muestra la relación de los valores de difenilhidantoinato en la sangre y la saliva. El coeficiente de correlación entre ambas variables se calculó en 0.47, con un valor de $P < 0.05$ para las diferencias de las muestras pareadas. En el cuadro 1 se anotan las concentraciones promedio para cada una de las muestras estudiadas.

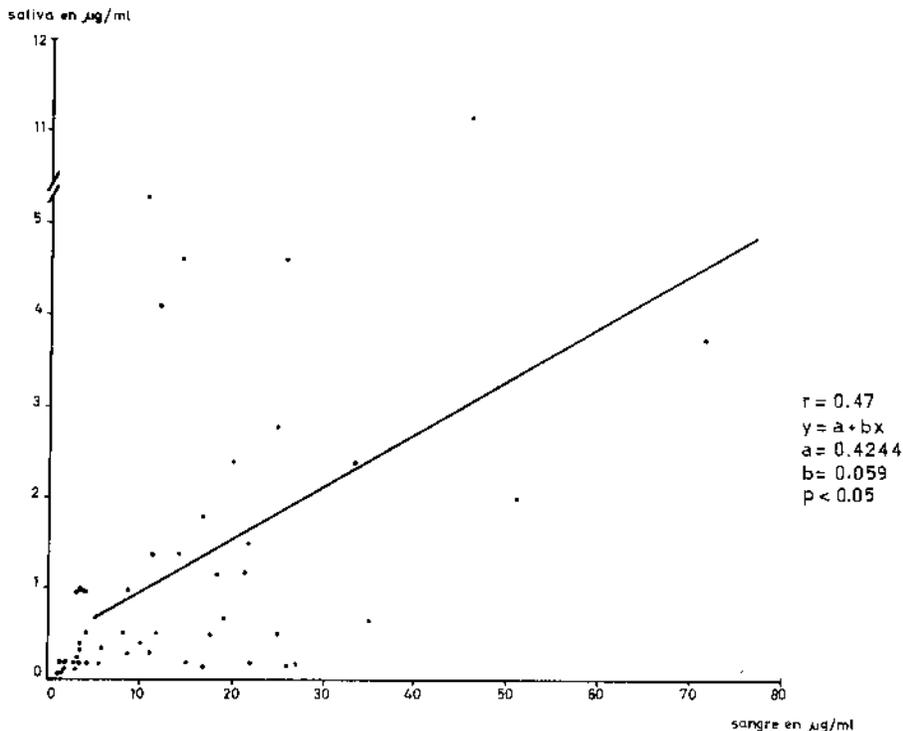


Fig. 1. Correlación de las concentraciones de difenilhidantoinato en sangre y saliva (n=49).

En la figura 2 se presenta la relación de los resultados de fenobarbital. El coeficiente de correlación fue de 0.82, con $P < 0.05$. En el cuadro 2 se señalan los valores promediados de las concentraciones en sangre y saliva.

La relación de los resultados obtenidos para la carbamacepina se ve en la figura 3. El coeficiente de correlación fue de 0.64, con $P < 0.05$. A su vez los valores promediados de las cifras encontradas en sangre y saliva, se presentan en el cuadro 3.

En la figura 4 se muestra la relación obtenida con diacepam. El coeficiente de correlación fue de 0.32, con $P < 0.05$. Los valores promediados para cada una de las muestras estudiadas se concentran en el cuadro 4.

Comentarios

Los límites tan amplios que se encontraron en todas las muestras estudiadas se podrían explicar porque en la

investigación se incluyeron tanto a los pacientes que acudían para ajustar dosis insuficientes como aquellos con manifestaciones de sobredosificación.

El método EMIT mostró ser adecuado para identificar y cuantificar las drogas anticonvulsivas en la sangre y la saliva. Las concentraciones de las cuatro drogas en ambos especímenes mantenían una relación constante estadísticamente significativa. La proporción del difenilhidantoinato entre sangre y saliva fue de 11.8:1, similar a la observada por otros autores.¹⁴ El fenobarbital y la carbamacepina mantienen una proporción casi idéntica, de aproximadamente 5.2:1, en tanto que para el diacepam fue de 7:1.

Los resultados del presente estudio se consideran preliminares, ya que el tamaño de las muestras de algunas de las drogas analizadas es pequeño. En general, la saliva es útil para identificar y cuantiar en ella drogas anticonvulsivas, cuyas concentraciones guardan relación significativa con las plasmáticas. El método tiene la ventaja de no ser agresivo y por tanto, se presta para estudios de farmacología clínica en niños

Cuadro 1. Concentraciones de difenilhidantoinato en 49 pares de muestras de sangre y saliva.

Producto	Mínimo	Máximo	Promedio y desviación estándar
Sangre	3.82 (1.05)	262.5 (72.0)	56.88 ± 51.9 µmol/l (15.6 ± 14.3 µg/ml)
Saliva	0.365 (0.1)	40.83 (11.2)	4.82 ± 6.9 µmol/l (1.32 ± 1.9 µg/ml)

Cuadro 2. Concentraciones de fenobarbital en 18 pares de muestras de sangre y saliva.

Producto	Mínimo	Máximo	Promedio y desviación estándar
Sangre	3.1 (7.2)	456.43 (106)	132.62 ± 117 µmol/l (30.8 ± 27.3 µg/ml)
Saliva	1.93 (0.45)	128.3 (29.8)	25.70 ± 34.2 µmol/l (5.97 ± 7.9 µg/ml)

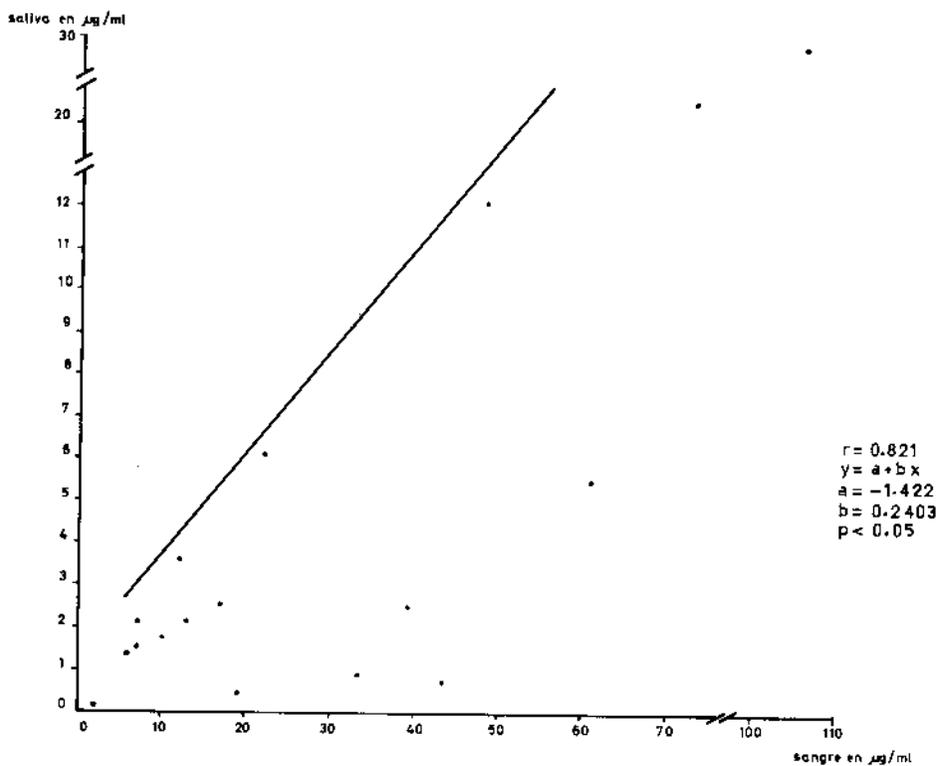


Fig. 2. Correlación de las concentraciones de fenobarbital en sangre y saliva (n = 18).

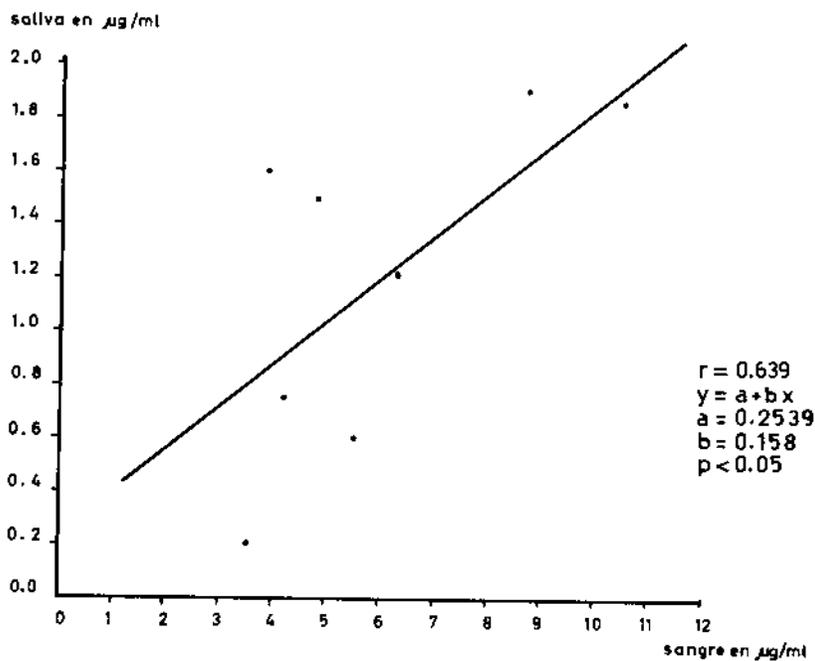


Fig. 3. Correlación de las concentraciones de carbamazepina en sangre y saliva (n = 8).

Cuadro 3. Concentraciones de carbamacepina en ocho pares de muestras de sangre y saliva.

Producto	Mínimo	Máximo	Promedio y desviación estándar
Sangre	14.81 (3.5)	44.23 (10.45)	25.80 ± 11.7 µmol/l (6.1 ± 2.8 µg/ml)
Saliva	0.84 (0.2)	8.04 (1.9)	5.04 ± 2.6 µmol/l (1.2 ± 0.61 µg/ml)

Cuadro 4. Concentraciones de diacepam en diez muestras pares de sangre y saliva.

Producto	Mínimo	Máximo	Promedio y desviación estándar
Sangre	1.30 (0.37)	7.02 (2.0)	4.0 ± 1.4 µmol/l (1.15 ± 0.55 µg/ml)
Saliva	0.0 (0.0)	3.37 (0.96)	0.57 ± 0.98 µmol/l (0.16 ± 0.28 µg/ml)

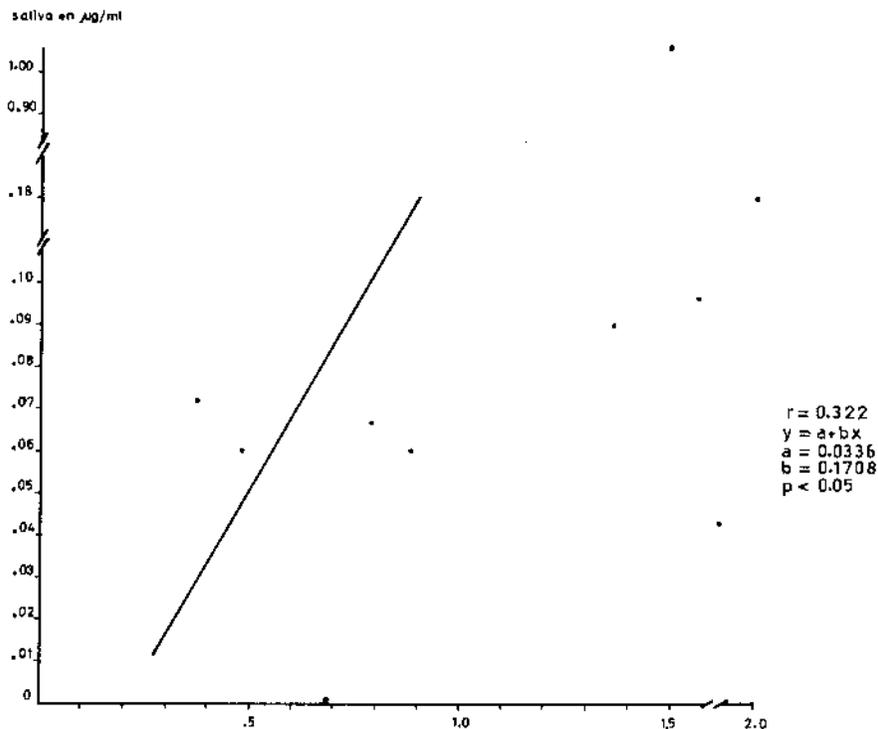


Fig. 4. Correlación de las concentraciones de diacepam en sangre y saliva (n = 10).

1. Koch, W.J.: *Serum drug concentrations as therapeutic guides*. New Engl. J. Med. 287: 227, 1972.
2. Koch, W.J.: *The serum level approach to individualization of drug dosage*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 9: 1, 1975.
3. Pippenger, C.E.: *Therapeutic drug monitoring: an overview*. Therap. Drug Monitor. 1: 3, 1979.
4. Buchthal, F. y Svensmark, O.: *Serum concentration of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects*. Psychiatr. Neurol. Neurochir. 74: 117, 1971.
5. Legaz, M. y Raisys, V.A.: *Correlation of the EMIT antiepileptic drug assay with a liquid gas chromatographic method*. Clin. Chem. 21: 1766, 1975.
6. Marks, V.: *Clinical monitoring of therapeutic drugs*. Ann. Clin. Biochem. 16: 370, 1979.
7. Sutherland, J.M.; Tait, H. y Eadie, M.J.: *The epilepsies. Modern diagnosis and treatment*. 2a. ed. Edimburgo. Churchill Livingstone. 1974. p. 94.
8. Kutt, H.: *The use of blood levels of antiepileptic drugs in clinical practice*. Pediatrics 53: 557, 1974.
9. Gugler, R. y Manion, C.V.: *Phenytoin. pharmacokinetics and bioavailability*. Clin. Pharmacol. Ther. 19: 195, 1976.
10. Rawlins, M.D. y Avant, G.R.: *Distribution and elimination kinetics of carbamazepine in man*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 8: 91, 1975.
11. Paxton, J.W.; Rowell, F.J. y Ratcliffe, J.G.: *Salivary phenytoin radioimmunoassay. A simple method for the assessment of non protein-bound drug concentrations*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 11:71, 1977.
12. Anavekar, S.N. y Saunders, R.H.: *Parotid and whole saliva in the prediction of serum total and free phenytoin concentrations*. Clin. Pharmacol. Ther. 24:629, 1978.
13. McAuliffe, J.J.; Sherwin, A.L. y Leppi, I.E.: *A practical approach to drug monitoring*. Neurology 27: 409, 1977.
14. Knott, C.; Hamshaw, T.A. y Reynolds, F.: *Phenytoin-valproate interaction: importance of saliva monitoring in epilepsy*. Brit. Med. J. 284: 13, 1982.
15. Cohen, A.; Johnson, C. y Osvaldo, R.E.: *A rapidly dissolving theophylline tablet*. Curr. Ther Res. 17: 497, 1975.
16. Pohto, P.: *Salicylates in saliva*. Acta Odont. Scand. 34: 155, 1976.
17. Mucklow, J.; Bending, M.; Kaan, C. y Dollery, C.: *Drug concentrations in saliva*. Clin. Pharmacol. Ther. 24: 563, 1978.
18. DiGregorio, J.; Ferko, A.P.; Sample, R.G.; Bobyock, E.; McMichael, R. y Chernick, W.S.: *Lead determination in human parotid saliva*. J. Dent. Res. 52:1152, 1973.
19. Paxton, J. y Foote, S.: *Aberrantly high phenytoin concentration in saliva. Precaution in monitoring phenytoin concentrations in whole saliva*. Br. J. Clin. Pharmacol. 8:508, 1979.
20. Ayers, G.J. y Burnett, D.: *Drugs formulations and salivary phenytoin measurements*. Lancet 1: 656, 1977.
21. Galant, S.P.; Gillman, S.A.; Cummins, L.H.; Kozak, P.P. y Orcutt, J.J.: *Reliability of salivary theophylline as a guide to plasma theophylline levels*. Am. J. Dis. Child. 131: 970, 1977.