

# EVALUACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS DE FENITOÍNA EN PACIENTES DEL HOSPITAL WILLIAM ALLEN (HWAT), CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL (CCSS)

## EVALUATION OF PHENYTOIN PLASMA LEVELS IN PATIENTS FROM HOSPITAL WILLIAM ALLEN (HWAT), SOCIAL SECURITY FUND (CCSS)

Lidiette Fonseca González<sup>1\*</sup>, Lorena Berrocal Barrantes<sup>1</sup>, José M. Fallas Ramírez<sup>1</sup>, Nils Ramírez Arguedas<sup>1</sup>, Olga Baudrit Carrillo<sup>1</sup>, Gustavo Carazo Berrocal<sup>1</sup>, Jhonny Sánchez<sup>2</sup>

### ANTECEDENTES

La monitorización terapéutica de fármacos (MTF) es una herramienta válida para optimizar la farmacoterapia, permitiendo el ajuste en la dosificación de medicamentos, tomando en cuenta las características individuales de cada paciente (1). El uso de la MTF ha sido indicado en el caso de falta de respuesta terapéutica o presencia de efectos adversos a dosis terapéuticas, ya sea por interacciones entre fármacos, presencia de particularidades genéticas concernientes a polimorfismos metabólicos y condiciones fisiológicas especiales, como sucede con los pacientes pediátricos y geriátricos (1,7).

El tratamiento de pacientes con epilepsia, es una de las áreas donde el MTF ha hecho muchas contribuciones significativas y algunas de las razones que justifican su aplicación son: a) Que las crisis convulsivas ocurren en intervalos irregulares, lo que hace difícil el establecer una dosis óptima para su tratamiento; b) que los síntomas clínicos y los signos tóxicos pueden ser difíciles de detectar e interpretar y c) que los marcadores fisiológicos intermediarios de esta patología no están claramente definidos (6). La monitorización de fármacos antiepilépticos como fenobarbital y fenitoína no es algo nuevo; pues desde finales de la década de los 60's, se inició como un procedimiento de investigación, el cual ya se perfilaba como una futura aplicación para un manejo mejor de la epilepsia (4).

La fenitoína proporciona el ejemplo más claro de utilidad de la medición de los niveles séricos. La concentración de fenitoína es mejor predictor del efecto antiepiléptico que la dosis administrada,

debido a la gran variación interindividual en su velocidad de metabolismo. Tiene una farmacocinética no lineal; de manera que pequeños incrementos en su dosis diaria provoca impredecibles y desproporcionados aumentos en su concentración sérica (2, 5).

En Costa Rica, la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica, participó desde la década de los 80's en algunos proyectos de monitorización de niveles plasmáticos, uno con fenobarbital en pacientes pediátricos y posteriormente un proyecto piloto con antibióticos aminoglicósidos, en el Hospital San Juan de Dios.

La Lista Oficial de Medicamentos de la CCSS incluye fármacos de margen terapéutico estrecho (3), por lo que desde hace muchos años se realiza la determinación de niveles de algunos fármacos en los hospitales nacionales, sin participación de la Farmacia. En el año 2001, la Farmacia del HWAT solicitó la monitorización de digoxina, sin embargo, por razones presupuestarias no se continuó. Observar pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos sin control de su padecimiento, aún con adherencia a su medicación motivó la monitorización de Fenitoína.

### OBJETIVO

Evaluar el monitoreo de niveles plasmáticos de Fenitoína en pacientes del HWAT.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Para el monitoreo de los niveles plasmáticos de fenitoína se incluyó pacientes epilépticos, adultos,

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

<sup>2</sup> Hospital William Allen –CCSS. Turrialba, Costa Rica.

\* Autor a quien se le debe dirigir la correspondencia: lidiette.fonseca@ucr.ac.cr

en tratamiento con fenitoína por al menos durante 3 meses; el médico tratante los refirió al Servicio de Farmacia, donde se les brindó toda la información pertinente y se les dio una cita para el Laboratorio Clínico, responsable de la extracción de una muestra de 5 mL de sangre, la cual fue centrifugada durante 10 min a 3400 rpm, para separar el plasma, su congelación y análisis posterior por el método de quimioluminiscencia.

Los resultados de los niveles plasmáticos fueron remitidos al farmacéutico y al investigador de la Facultad de Farmacia. Se analizó los datos de 37 pacientes (24 hombres y 13 mujeres), de edades entre 30 y 59 años.

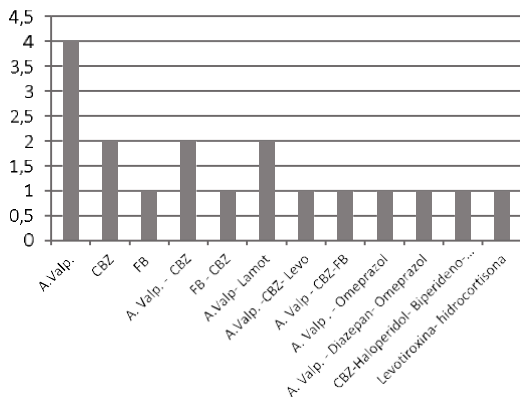
Con los datos de concentración plasmática de fenitoína reportada y el valor de la constante de Michaelis ( $K_m$ ) teórica de 4 mg/L, se calculó el parámetro farmacocinético  $V_{max}$  y se recalculó las dosis de fenitoína, asumiendo una concentración plasmática promedio deseada en el estado estacionario de 15  $\mu\text{g/mL}$ .

## RESULTADOS

La dosis más utilizada fue de 300 mg/día y el valor de concentración plasmática menor que se reportó fue de 0,4  $\mu\text{g/mL}$  y la más alta 55,8  $\mu\text{g/mL}$ , para diferentes pacientes con igual dosis.

El parámetro  $V_{max}$  se calculó únicamente para 25 pacientes, de los cuales se dispuso de la información completa; los valores oscilaron entre 215,86 y 1660 mg/día. Sólo a un paciente se le calculó  $K_m$ , obteniendo un valor de 2,92 mg/L.

En 18 pacientes se encontró otros medicamentos asociados a la fenitoína, tal como se presenta en la figura 1.



**Figura 1.** Número de pacientes que reciben otros medicamentos asociados a la fenitoína (A.Valp.= Ácido Valproico, CBZ= Carbamacepina, FB= Fenobarbital, Levo = Levomepromazina).

Las posibles interacciones medicamentosas y el efecto sobre el nivel plasmático de fenitoína no se tuvieron en cuenta por el Servicio de Farmacia.

En un 45% de los pacientes se reportó la creatinina sérica, la funcionalidad hepática se evaluó en 7 pacientes y sólo en 4 se observó cambios en algunos indicadores de dicha función.

## CONCLUSIONES

Este proyecto se constituyó en un antecedente de la MTF en Costa Rica, ya que ayudó a que el primer hospital regional de la CCSS iniciara la monitorización de fármacos con participación del Servicio de Farmacia, en coordinación con el Laboratorio Clínico; permitió la capacitación del personal involucrado y establecer recomendaciones para mejorar el proceso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baumann P, Hiernke C, Urlich S, Eckerman G, Gaertner I, Gerlach M, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Nov; 37 (6): 243-265.
- Burton M, Shaw L, Schentag J, Evans W. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics*. Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 463-490.
- Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS). Lista Oficial de Medicamentos (LOM). Dirección de Farmacología. San José, Costa Rica: Comité Central de Farmacoterapia. 2010. p. 271-273.
- Eadie M. Therapeutic drug monitoring-antiepileptic drugs. *Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol*. 2001. 52: 11S-20S.
- Gómez B, Tejeiro M. Fármacos antiepilépticos y laboratorio: Monitorización de niveles plasmáticos y controles bioquímicos y hematológicos periódicos. *Rev Neuro Clin*. 2000; 1:328-338.
- Johannessen S, Battin D, Berry D, Biarler M, Krämer G, Tomson T, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*. 2003 Jun; 25 (3): 347-363.
- Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Marchetti O. Variconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15; 46 (2): 201-211.

