

“MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FENITOÍNA LIBRE EN PACIENTES CRÍTICOS PREVIO TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS EN LA FASE PREANALÍTICA”

1. INTRODUCCIÓN

FENITOÍNA

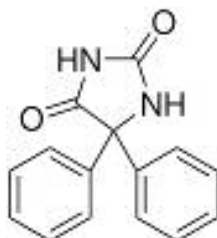
Reseña histórica.

La fenitoína, también llamada difenilhidantoína, fue sintetizada en 1908 por Bilz, pero su actividad anticonvulsivante no fue descubierta hasta 1938. Desde entonces ha sido el fármaco más utilizado para el tratamiento de las convulsiones. La fenitoína fue el primer antiepiléptico que, careciendo de efectos sedantes, poseía una intensa acción frente a las convulsiones provocadas por electroshock máximo que se acompañó de una intensa acción frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y frente a crisis parciales.

La fenitoína tiene también propiedades antiarrítmicas tipo IB y fue el antiarrítmico de elección en la intoxicación digitalica antes de la utilización de los fragmentos Fab.

Estructura química. Propiedades físico-químicas

Aunque químicamente esta relacionada con los barbitúricos, no pertenece a esa clase de fármacos. Su nomenclatura química es 5, 5-difenil-2, 4-imidazolidinadiona sódica:



La fenitoína es un ácido débil (pKa de 8.3), soluble solo en medio alcalino, por lo que las formulaciones parenterales deben ser preparadas en etanol 10%, propilenglicol, hidróxido sódico para ajustar pH a 12 y agua para inyección.

Las formas solubles precipitan en medio ácido pero pueden ser diluidas en suero fisiológico (pH 5.0) si se administra inmediatamente. La solución de fenitoína únicamente es compatible con suero fisiológico a una concentración

final de 1-10 mg/ml. No se recomienda otra solución para perfusión intravenosa debido a la poca solubilidad del medicamento a pH inferiores a 10.

Sólo deben usarse las soluciones transparentes que permanezcan libres de turbideces y precipitados. Las características de su formulación condicionan su forma de administración de tal modo que la velocidad de administración intravenosa debe ser lenta, no superando los 50 mg/minuto en adultos, y 1-3 mg/Kg/minuto en neonatos, para evitar la toxicidad de sus excipientes.

Indicaciones terapéuticas autorizadas

- Tratamiento del *status epilepticus* de tipo tónico-clónico.
- Crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis parciales simples o complejas.
- Tratamiento y prevención de las convulsiones en neurocirugía.
- Arritmias auriculares y ventriculares, especialmente cuando están causadas por intoxicación digitálica

Aplicaciones terapéuticas

La fenitoína representó un notable avance en el tratamiento de la epilepsia y continúa utilizándose ampliamente en el tratamiento de las epilepsias parciales. Sin embargo, está siendo sustituida como primera opción de tratamiento por la carbamazepina y el valproato, especialmente en niños y en mujeres, debido a sus efectos secundarios y a la dificultad en ajustar su dosis. También se ha utilizado en pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas y en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut que cursan con convulsiones tónico-clónicas generalizadas resistentes a otros tratamientos, pero debe tenerse en cuenta que la fenitoína puede empeorar las ausencias o las mioclonías en estos pacientes. La fenitoína es uno de los pocos antiepilépticos en los que puede empezarse el tratamiento con la dosis estándar de 300 mg/día o 5 mg/kg/día en adultos y con 5-10 mg/kg/día en el niño, repartidos en dos tomas al día, sin necesidad de aumentar gradualmente la dosis; sin embargo, la gran variabilidad individual en su metabolismo y la existencia de una cinética no lineal saturable hace muy difícil ajustar la dosis, por lo que debe recurrirse a la monitorización de los niveles séricos y a la utilización de nomogramas especiales.

El intervalo óptimo de niveles séricos habitualmente reconocido es de 10 a 20 mg/l, pero hay muchos pacientes que responden a niveles de 5 a 10 mg/l cuando la fenitoína se utiliza como primera opción de tratamiento; por el contrario, hay pacientes resistentes en los que se necesitan niveles de hasta 25 mg/l, pero niveles por encima de 20 mg/l suelen producir efectos tóxicos inaceptables. En los pacientes con alteraciones renales o hepáticas o si existen otros fármacos, como salicilatos o ácido valproico que reducen su unión a la albúmina, la concentración total puede ser baja en relación con la libre, por lo que es conveniente medir las concentraciones séricas libres o los niveles salivales de fenitoína. La gran variabilidad en la relación dosis/nivel, la dificultad en ajustar la dosis y la existencia de una toxicidad dosis-dependiente evitable, hace altamente recomendable monitorizar los niveles séricos en todos los pacientes tratados con fenitoína.

La fenitoína se utiliza en el tratamiento del estado de mal epiléptico con convulsiones tónico-clónicas generalizadas como opción, o en asociación, al tratamiento de elección que son las benzodiazepinas. Suele administrarse una dosis de choque de 15 a 20 mg/kg (menor si el paciente estaba tomando previamente fenitoína) por vía intravenosa en un microgotero con suero salino a pasar en 20-30 min a una velocidad inferior a 50 mg/min; su efecto es rápido y duradero (más de 12 horas) y no interfiere con la valoración del estado neurológico del paciente; en casos menos urgentes puede administrarse por vía oral repartida en 3-4 tomas cada 2-8 horas. También se utiliza con carácter profiláctico en pacientes con traumatismo craneoencefálico, en pacientes de neurocirugía y en algunos pacientes con accidentes cerebrovasculares para evitar las convulsiones que puedan aparecer de forma aguda, pero no es capaz de evitar que estos pacientes desarrollen epilepsia posteriormente. Otras indicaciones de la fenitoína son el tratamiento de algunas arritmias, migraña, neuralgia del trigémino y miotonías.

Posología y forma de administración

Status epilepticus y crisis tónico-clónicas

- Adultos: Debe administrarse una dosis de carga de aproximadamente 18 mg/kg/24 h vía intravenosa a una velocidad no superior a 50 mg/min (durará unos 20 min en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe continuarse 24 horas después con dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/día vía intravenosa repartida en 3 ó 4 administraciones.
- Neonatos y niños pequeños: dosis de carga de 15-20 mg/kg suelen producir concentraciones plasmáticas terapéuticas (10-20 µg/ml). La velocidad de inyección debe ser inferior a 1-3 mg/kg/min.
- Las dosis de mantenimiento serán de 5 mg/kg/24 h.

Neurocirugía

- Adultos: Administrar una dosis de carga de 15-18 mg/kg/24 h, repartida en 3 dosis (1/2 dosis inicialmente, 1/4 dosis a las 8 horas y 1/4 dosis a las 16 h); continuar con dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/24 h, fraccionadas en 3 dosis (una cada 8 h) es decir a las 24, 32, 40 h y sucesivas.
- Neonatos y niños pequeños: dosis de carga 15 mg/kg/24 h y las de mantenimiento a 5 mg/kg/24 h.

Arritmias

- Administrar de 50 a 100 mg cada 10 a 15 minutos hasta que revierta la arritmia o se alcance la dosis máxima de 1000 mg. La inyección debe practicarse con las máximas precauciones, aconsejando la monitorización continua del ECG y de la presión sanguínea. La velocidad de inyección no debe superar 25-50 mg/min.
- Pacientes geriátricos: En pacientes geriátricos, muy enfermos, debilitados o con disfunción hepática, se debe reducir la dosis total así como la velocidad de administración a 25 mg por minuto o incluso hasta 5-10 mg por minuto para disminuir la posibilidad de efectos adversos.

Forma de administración

- Debe administrarse lentamente. En adultos, la velocidad no debe ser superior a 50 mg/min; en neonatos la velocidad no debe exceder de 1-3 mg/kg/min.
- La solución inyectable puede administrarse directamente vía i.v. También puede administrarse en perfusión i.v. diluyendo exclusivamente en suero fisiológico a una concentración final entre 1-10 mg/ml. Se aconseja administrar antes y después de la perfusión, solución salina estéril a través del mismo catéter o aguja para evitar la irritación venosa local debida a la alcalinidad de la solución.
- Se aconseja la determinación de los niveles plasmáticos de fenitoína para garantizar la eficacia y ajustar posteriormente las dosis de mantenimiento necesarias. Los niveles séricos terapéuticos se sitúan entre 10 y 20 µg/ml. Durante la administración de la perfusión se recomienda el control de las constantes vitales y del ECG

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas. Mecanismo de acción.

La fenitoína es un fármaco anticonvulsivante eficaz en el tratamiento del status epilepticus tipo gran mal. Su lugar de acción primario radica en la corteza motora cerebral donde inhibe la propagación de la actividad anticonvulsivante. La fenitoína tiende a estabilizar el umbral contra la hiperexcitabilidad causada por una excesiva estimulación o por cambios ambientales que reducen el gradiente de sodio de membrana, al promover la difusión de sodio desde las neuronas. Esta estabilización incluye la disminución de la potenciación posttetánica en la sinapsis, lo cual impide la propagación del foco epileptógeno cortical a las zonas cerebrales adyacentes. La fenitoína disminuye la máxima actividad cerebral responsable de la fase tónica de las convulsiones tipo gran mal.

Concretamente, el mecanismo de acción farmacológica consiste en la inhibición de los canales de sodio, bloqueando selectivamente las descargas de alta frecuencia (v. mecanismos generales de acción). Además, la fenitoína regula la actividad de la ATPasa Na⁺/K⁺ y tiende a restablecer el desequilibrio iónico provocado por un exceso de despolarización. A concentraciones altas inhibe la entrada de calcio durante la fase de despolarización y su movilización intracelular, interfiriendo con los sistemas dependientes de la calmodulina y de los nucleótidos cíclicos e inhibiendo la liberación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores. Actúa más en corteza cerebral que en diencefalo. Afecta más las neuronas normales que propagan las descargas que las del foco epiléptico y las que descargan anormalmente más que la transmisión normal, careciendo de acción sedante.

La fenitoína también posee una potente acción antiarrítmica cardíaca debida a la estabilización de las células del miocardio, tal como sucede en el sistema nervioso central.

Propiedades farmacocinéticas

- La fenitoína es soluble en medio alcalino lo que impide su absorción oral de forma significativa en el medio ácido del estómago, absorbiéndose de forma completa (> 95 %) en el duodeno, pero lenta ($t_{máx}$ = 3-12 horas que puede llegar a 30 horas cuando se administran dosis altas).
- Los alimentos aumentan la absorción de la fenitoína, mientras que la nutrición enteral puede reducirlos.
- Por vía intravenosa puede precipitar, por lo que deben extremarse las precauciones.
- Se une el 90 % a la albúmina; su concentración en LCR y saliva se corresponde con la concentración libre (10 %), pero la concentración cerebral es similar a la plasmática debido a acumulación; la concentración en la leche es el 25-50% de la plasmática.
- La fenitoína tiene un volumen de distribución de 0,6 L/Kg, una vez absorbida se encuentra en gran parte en forma no ionizada, siendo muy liposoluble por lo que difunde fácilmente dentro de todos los tejidos incluyendo el SNC (fundamentalmente el tronco del encéfalo y el cerebelo).
- Se elimina casi totalmente por hidroxilación en el microsoma hepático (> 95 %), reacción que se satura con concentraciones por encima de 10 mg/l dando lugar a una cinética dosis-dependiente (no lineal) de tipo Michaelis-Menten. Como consecuencia, cuando se utilizan dosis altas, se alcanzan concentraciones mayores de las esperadas, por saturación del metabolismo, que dificulta el ajuste de la dosis, se alarga la semivida de eliminación (desde 15 horas a dosis bajas hasta 120 horas a dosis altas), tarda más tiempo en alcanzarse el nivel estable y más tiempo en eliminarse en caso de intoxicación. Así, cuando su concentración plasmática es de menos de 10 mcg/mL, la eliminación es exponencial (de primer orden). Mientras que si las concentraciones son más elevadas, la eliminación depende de la dosis y la vida media plasmática aumenta con la concentración, tal vez debido a que la reacción de hidroxilación se aproxima a la saturación o es inhibida por los metabolitos.
- Esto a su vez lo hace un fármaco susceptible de importantes interacciones con otros fármacos, que compitan con él por los sitios de unión a la albúmina, generando fenómenos de desplazamiento y alteraciones en la fracción libre, o a nivel de metabolismo retrasando o aumentando la eliminación de los fármacos que interactúan
- Todo ello convierte a la fenitoína en un fármaco de estrecho rango terapéutico, establecido en 10-20 mcg/ml, y como se deduce de su unión a la albúmina, de 1-2 mcg/ml desde el punto de vista de la fracción libre (10%) del fármaco.
- El fármaco libre (3%) y los metabolitos (97%) son eliminados por la bilis en el intestino, desde donde vuelven a absorberse para ser finalmente excretados por el riñón. Una pequeña porción se excreta por la saliva. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos, pero sus efectos teratogénos se han atribuido a la formación de arene-óxidos reactivos. La hemodiálisis no aumenta su eliminación.

Reacciones adversas

Siguiendo las pautas de dosificación y las instrucciones recomendadas la administración de Fenitoína es segura y eficaz sin que aparezcan generalmente efectos secundarios.

Los principales signos de toxicidad asociados con la administración intravenosa de Fenitoína son el colapso cardiovascular y/o la depresión del sistema nervioso central. Cuando se administra rápidamente puede aparecer hipotensión.

Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

- *Cardiovasculares*: Reacciones cardiotoxicas graves con depresión de la conducción atrial y ventricular y fibrilación ventricular. También puede aparecer Periarteritis nodosa. Estas complicaciones se suelen producir más frecuentemente en pacientes ancianos o gravemente enfermos.
- *Sistema Nervioso Central*: La mayoría de las reacciones adversas con fenitoína se producen en el sistema nervioso central y suelen ser dosis dependientes. Se han descrito casos de nistagmo, ataxia, lenguaje titubeante, coordinación disminuida y confusión mental. También se han descrito casos de vértigo, insomnio, nerviosismo y cefaleas. Muy raramente disquinesias, incluyendo corea, distonia, temblor y asterixis.
- *Gastrointestinales*: Náuseas, vómitos, estreñimiento y daño hepático.
- *Dermatológicos*: Rash cutáneo morbiliforme o escarlatiforme a veces con fiebre, dermatitis exfoliativas, lupus eritematoso, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.
- *Hematopoyéticos*: Algunas complicaciones encontradas han sido fatales. Puede aparecer trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, linfadenopatía.
- *Tejido conectivo*: Aspereza de las facciones, ensanchamiento de los labios, hiperplasia gingival y enfermedad de Peyronie.
- *Lugar de la inyección*: Irritación local, inflamación, hipersensibilidad, necrosis y escara.
- *Otras*: Lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, hepatitis tóxica y anomalías en las inmunoglobulinas

Interacciones farmacológicas

La fenitoína produce numerosas interacciones que son clínicamente importantes. Reduce de forma importante los niveles séricos de carbamazepina, etosuximida, valproato, felbamato, lamotrigina, tiagabina y topiramato, precisándose dosis más altas de estos antiepilépticos; por el contrario, suele aumentar los niveles de fenobarbital. A su vez, los niveles de fenitoína son aumentados por el felbamato y topiramato, y reducidos por la vigabatrina; la carbamazepina puede aumentar o reducir los niveles de fenitoína y el fenobarbital puede aumentarlos inicialmente, pero suele reducirlos en el tratamiento crónico.

Respecto a las interacciones con otros fármacos, los niveles de fenitoína son reducidos por la rifampicina y el ácido fólico, y aumentados por numerosos fármacos como amiodarona, cimetidina, fluconazol, isoniazida u omeprazol. El

alcohol de forma aguda puede aumentar el nivel de fenitoína, pero su ingesta crónica lo reduce. A su vez, la fenitoína induce el metabolismo de numerosos fármacos, lo que reduce sus niveles y puede producir ineficacia de los anticonceptivos orales, ciclosporina, corticoides o anticoagulantes orales; de hecho, la supresión de la fenitoína en un paciente con anticoagulantes orales puede provocar una hemorragia

Sobredosis e intoxicación.

El cuadro clínico de una intoxicación aguda o crónica es similar. Inicialmente, la fenitoína afecta a la función cerebelosa y vestibular, si aumenta la concentración se afecta la función cerebral. Con niveles entre 20 y 40 mcg/ml la intoxicación es leve, pudiendo observarse como síntomas más frecuentes mareos, visión borrosa, diplopía y náuseas; además se puede producir ataxia, temblor, letárgica, vómitos, dificultad para hablar, las pupilas pueden estar normales o dilatadas y nistagmo en todas direcciones. Con niveles más altos de fármaco el paciente estará confuso, con alucinaciones o presentará un comportamiento psicótico, progresando hasta que se produce depresión del SNC, con pupilas que reaccionan lentamente y disminución de la respuesta de los reflejos tendinosos profundos.

Relación entre toxicidad y concentraciones plasmáticas de Fenitoína

| Concentración (mcg/ml) | Síntomas |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| 10-20 | Rango terapéutico normal |
| 20-30 | Visión borrosa y nistagmus |
| 30-40 | Ataxia e inestabilidad de la marcha |
| >40 | Letargia |

Se desconoce cual es la dosis letal en niños, mientras que en adultos está comprendida entre 2-5 gramos. Los síntomas iniciales de intoxicación son nistagmo, ataxia y disartria.

Otros síntomas indicativos de sobredosificación son: temblor, hiperflexia, letargo, lenguaje titubeante, náuseas y vómitos. En estos casos deben disminuirse las dosis o suspenderse el tratamiento. El paciente puede llegar al estado de coma e hipotensivo. La muerte es debida a depresión respiratoria y circulatoria. El tratamiento en caso de sobredosificación consiste en mantener la respiración y la circulación sanguínea y tomar las medidas de soporte adecuadas.

Puede considerarse el realizar una hemodiálisis ya que la fenitoína no se une en su totalidad a las proteínas plasmáticas, aunque suele tener poco efecto en la aceleración de la eliminación de la eliminación del fármaco.

Interferencia con otras técnicas analíticas

La fenitoína puede interferir en las siguientes pruebas de laboratorio: metirapona, dexametasona, yodo unido a proteínas, glucosa, fosfatasa alcalina y GGT

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo del presente estudio es evaluar la idoneidad de la determinación de la fracción libre de fenitoína en suero previo tratamiento de la muestra, frente al análisis rutinario de la concentración de fenitoína total, para la monitorización farmacoterapéutica del antiepiléptico en pacientes críticos.

La determinación convencional de la concentración sérica de fenitoína proporciona un valor suma de las concentraciones del fármaco unido a la albúmina (aproximadamente un 90%) y libre, no unido a proteínas plasmáticas, que es la farmacológicamente activa.

En condiciones fisiopatológicas normales el porcentaje de una y otra forma se mantiene estable, por lo que la medida de la concentración total es adecuada para la monitorización del paciente.

No obstante, en ciertas situaciones clínicas la fracción libre puede verse alterada, y no corresponderse a la concentración total por lo que ésta puede no explicar signos de toxicidad o ineficacia incluso a pesar de encontrarse dentro del margen terapéutico.

Los principales factores fisiopatológicos que condicionan este fenómeno de desplazamiento de la fenitoína a su unión a las proteínas plasmáticas son:

| Disminución de la concentración de albúmina (hipoalbuminemia) | Disminución de la afinidad de la fenitoína por su unión a la albúmina |
|--|--|
| - Quemados | - Fallo renal, uremia elevada |
| - Cirrosis hepática | - Ictericia grave, hiperbilirrubinemia (>15 g/dl) |
| - Síndrome nefrótico | - Interacción con otros fármacos: valproato, salicilatos |
| - Desnutrición proteica | |

Estas situaciones clínicas son habituales en las unidades de críticos, pudiendo confluir más de una a la vez en el mismo paciente, teniendo un efecto aditivo y que obliga más si cabe a la monitorización de los niveles de fenitoína.

En la práctica, cuando se presentan pacientes hipoalbuminémicos puede procederse de dos formas distintas:

- 1) Corregir el valor experimental de concentración sérica total a partir del dato de albúmina, mediante la expresión de Tozer, mostrada a continuación. De esta forma, pueden inferirse y establecerse intervalos de concentración (inferior al normal) ajustados en función de la situación fisiopatológica del paciente, que impiden la sobredosificación e intoxicación del paciente si sólo se tuviera en cuenta el valor sérico total:

Creatinine Clearance <10 mL/min

$$\text{Adjusted Phenytoin Level} = \frac{\text{Phenytoin Concentration Observed in mg/L}}{[(0.1 \times \text{Albumin in gm/dL}) + 0.1]}$$

Creatinine Clearance 10 mL/min or >

$$\text{Adjusted Phenytoin Level} = \frac{\text{Phenytoin Concentration Observed in mg/L}}{[(0.2 \times \text{Albumin in gm/dL}) + 0.1]}$$

- 2) Determinar experimentalmente la fracción libre de fenitoína y referirlo a su margen terapéutico (1-2 mcg/ml). Esta es la opción propuesta en este estudio, al entender que resulta más adecuada por ser una medida directa, carente de los sesgos derivados del enfoque estadístico planteado en las ecuaciones, además de no estar limitado por la disponibilidad del valor de albúmina, que en la práctica no se determina de forma rutinaria en las analíticas de urgencia.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis prospectivo de un año de duración (Junio 2007-Junio 2008) de la determinación de las concentraciones séricas de fenitoína total (CSFT) y libre (CSFL), en muestras de pacientes adultos ingresados, y seleccionados en virtud de factores predisponentes a influir en las CSFT, como fenómenos de desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas (hipoalbuminemia, uremia elevada, insuficiencia renal, insuficiencia hepática), o aumento de su metabolismo por inducción enzimática (interacción farmacológica, enolismo crónico). Se registraron datos demográficos, bioquímicos (albúmina, proteínas totales, urea, creatinina) y de la historia farmacoterapéutica. Según la bibliografía, los rangos terapéuticos de CSFT y CSFL son 10-20 mcg/mL y 1-2 mcg/mL respectivamente. El análisis estadístico descriptivo de los datos se realizó con el programa G-Stat 2.0.1 y la tendencia central de las variables cuantitativas se expresó con la mediana (mínimo-máximo).

Tratamiento de la muestra.

Fase pre-analítica. La muestra de sangre recogida sobre tubo seco (sin anticoagulante) de 5 ml se centrifuga y se toman dos alícuotas de suero, una para la determinación directa de la CSFT, y una segunda para la obtención de la CSFL mediante ultrafiltración del suero con filtro Millipore® Microcon® YM-30, a 10.900 rpm, durante 12 minutos, a temperatura ambiente.

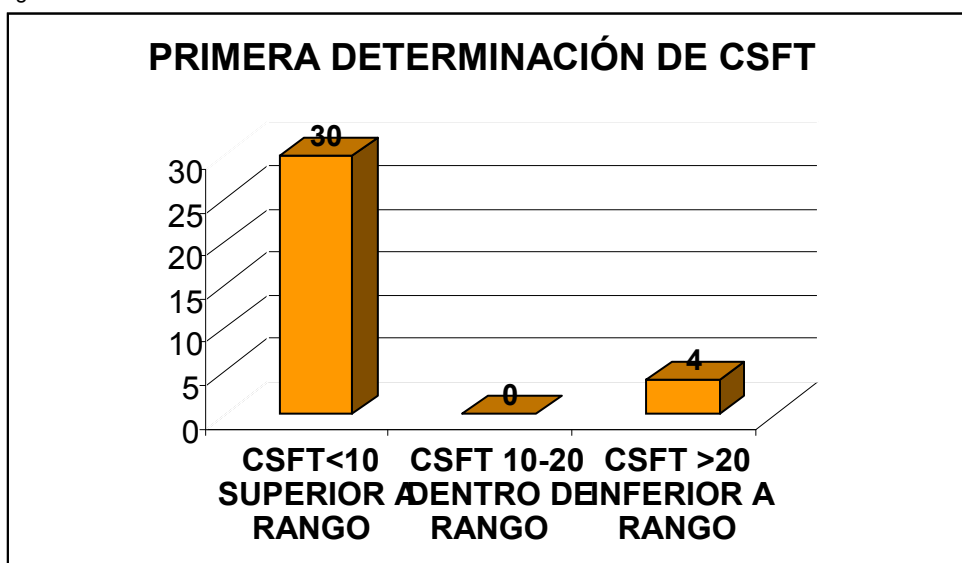
Fase analítica. La determinación analítica, cuantitativa de la concentración sérica, se efectuó en un analizador Axsym® Abbott®, multiparamétrico de acceso continuo de muestras, por técnica de inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA),

4. RESULTADOS

Se estudiaron 34 pacientes (26 hombres), con una mediana de edad de 55 años (36-78), ingresados principalmente en unidades de críticos (50%) y en la unidad de Ictus (22%), que mayoritariamente presentaban a priori niveles de CSFT por debajo de rango terapéutico. La dosis diaria más prescrita para estos pacientes fue de 375 mg/día. La mediana de determinaciones realizadas por paciente fue de 2 (1-3) por episodio a tratar. Los datos bioquímicos mostraron una mediana de proteínas totales de 6.5 g/dL (3,3-8,5), urea 34.5 mg/dL (14,3-80,9) y creatinina sérica 0,98 mg/dl (0,46-2.1). No se analizaron estadísticamente los valores de albúmina al no disponer de ellos en todos los casos, ya que no es una prueba rutinaria en las analíticas de urgencia. La ausencia de datos suficientes para el estudio de estas variables no ha permitido establecer la correlación con los niveles de CSFT y CSFL

Tras la primera toma de muestra, 30 pacientes (88,2%) presentaron CSFT por debajo de rango terapéutico (Fig. 1), de los cuales 20 (58,8%) confirmaron niveles subterapéuticos al medir CSFL, 8 (23,5%) estaban dentro de rango, y 2 (5,9%) mostró concentraciones supraterapéuticas (Fig. 2).

Figura 1



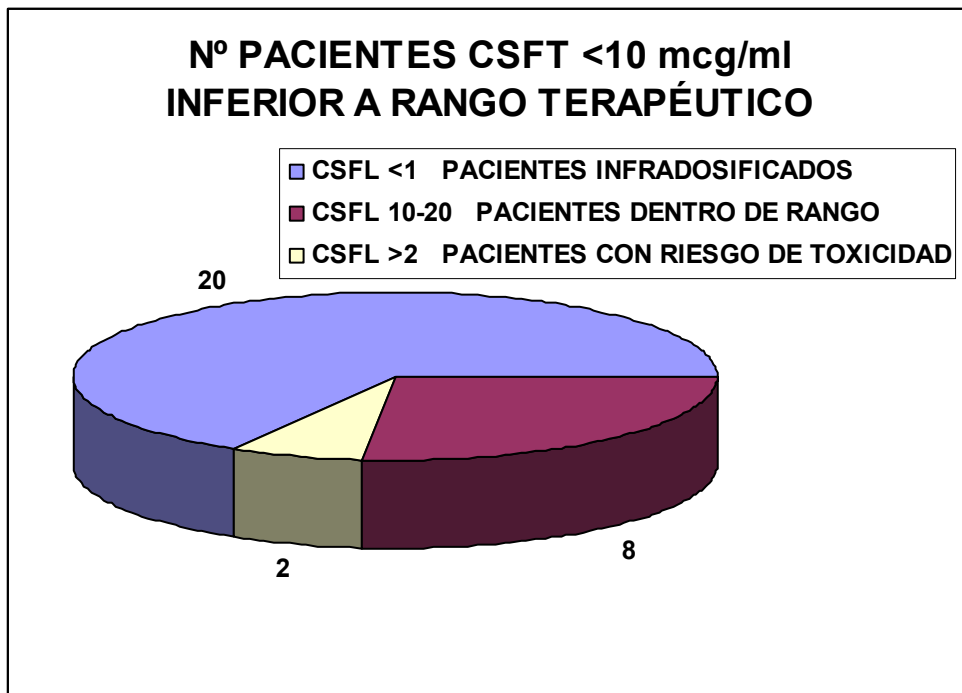
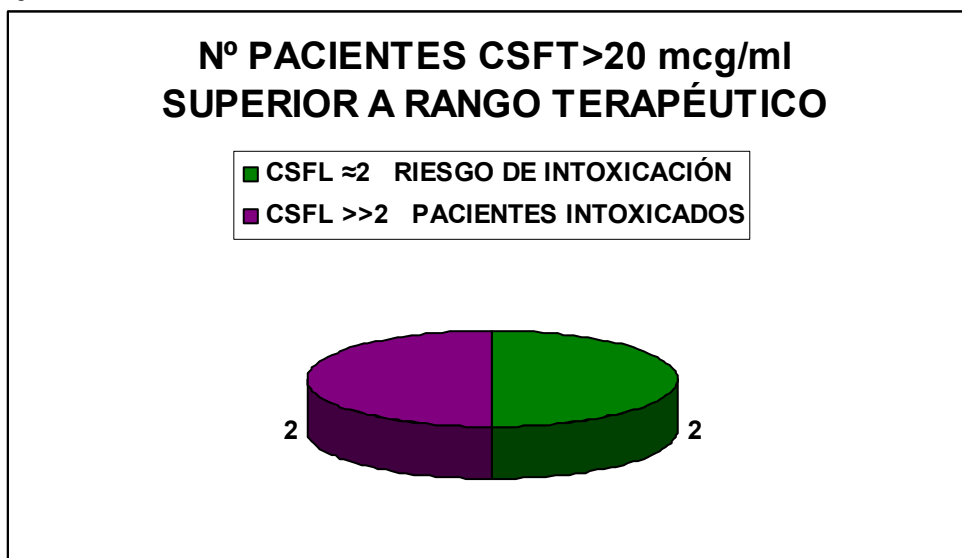


Figura 2

Figura 3



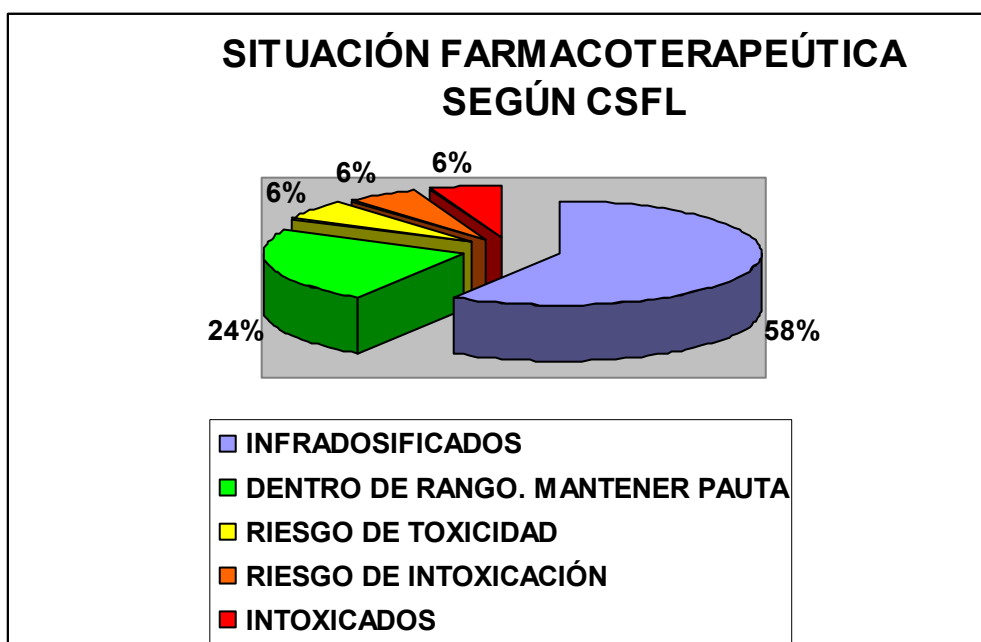


Figura 4

Los pacientes con niveles de CFST superiores al rango terapéutico muestran 2 pacientes (5,9%) con CSFL muy superior al margen de fenitoína libre, confirmando la intoxicación farmacológica. Los otros 2 (5,9%) presentaban niveles de CSFT ligeramente superiores al rango, y que se correspondían con los valores de CSFL, determinando una situación de riesgo, y la necesidad de monitorización estrecha (Fig. 3).

La Figura 4 muestra un resumen de las distintas situaciones farmacoterapéuticas identificadas a partir de las CSFL, tras su procesamiento pre-analítico. Destacar significativamente las situaciones (24%) donde pese a presentarse una CSFT inferior al rango terapéutico, tras el estudio de CSFL, la actitud terapéutica no debe variar, y previene de un riesgo de sobredosificación en estos pacientes.

5. CONCLUSIONES

- El estudio de los casos seleccionados muestra cómo la determinación de la CSFL proporciona una información más adecuada y segura a la hora de monitorizar la terapia de pacientes con factores predisponentes a disminuir la CSFT, evitando la sobredosificación e incluso toxicidad por fenitoína. al referirse al rango terapéutico normal de fenitoína total
- El tratamiento de la muestra en la fase pre-analítica es un paso clave para la separación de la fracción libre de fenitoína, y su posterior análisis.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Farmacología Humana Flórez. 3ª Ed.
2. Ficha técnica Fenitoína Rubió®
3. Effect of ultrafiltrate volume on determination of free phenytoin concentration. *The drug monit.* 2005
4. Clinical utility of free monitoring. *Clinical Chemistry & laboratory Medicine.*2002.
5. Tozer TN, Winter ME. Phenytoin. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. Applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring. 3rd ed. Vancouver, WA: *Applied Therapeutics*, 1992, 25-23
6. Critical significance of correcting the serum level of phenytoin according to the albuminaemia in hospitalized patients and outpatients. *Revista de Neurología* 2003.