



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS
FARMACOCINÉTICOS K_m y $V_{máx}$ DE LA FENITOÍNA EN
POBLACIÓN ADULTA MEXICANA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

CARLOS ALBERTO ÁLVAREZ LIMÓN



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO

- PRESIDENTE:** Dra. Inés Fuentes Noriega
- VOCAL:** Dra. Helgi Helene Jung Cook (Asesora)
- SECRETARIO:** M en C. Lauro Misael del Rivero Ramírez
- 1er. SUPLENTE:** M en C. Juan Manuel Rodríguez
- 2° SUPLENTE:** M en C. Keneth Rubio Carrasco

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:



**BIOFARMACIA, LAB. 112-113. CONJUNTO "E", FACULTAD DE QUÍMICA,
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Helgi Helene Jung Cook

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dra. Nelly Norma Castro Torres

SUSTENTANTE:

Carlos Alberto Álvarez Limón

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** y en especial a la **H. Facultad de Química** por permitirme ser parte de la Generación 2007 para seguir contribuyendo al prestigio y al avance de la Facultad, de la UNAM y de nuestro país.

A la **Dra. Helgi Jung Cook** por haber confiado en mí, así como por su paciencia y dirección de este proyecto. Desde su primera clase, me inculcó la pasión hacia la Farmacocinética y agradezco el impulso que le ha dado a mi carrera profesional. Su gran experiencia, el apoyo y confianza en mi trabajo, su capacidad para guiar mis ideas y su calidad humana han sido un ejemplo y aporte invaluable para mi formación.

Agradezco a los miembros del jurado, la **Dra. Inés Fuentes Noriega**, **Dra. Helgi Jung Cook** y al **M en C. Lauro Misael del Rivero Rodríguez** por las valiosas contribuciones que hicieron al trabajo final y por el tiempo que dedicaron para revisarlo, aun a pesar de tantas actividades que los ocupan.

A la **QFB. Ángeles Fernández** y al equipo del Laboratorio de Hormonas del *Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS*, por todo el apoyo brindado para la revisión de los expedientes para el desarrollo de este trabajo, así como a la **Dra. Nelly Castro Torres** del Laboratorio de Neuropsicofarmacología por su valiosa asesoría y apoyo.

Al todo el equipo de *Novartis OTC*, en especial a la **QFI. Carmen Margarita Rodríguez Cueva** por haber confiado en mí e impulsar mi carrera profesional desde mi periodo en la *Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.* y por su gran apoyo en guiarme para sacar lo mejor de mí. Su liderazgo, experiencia y fortaleza han sido un ejemplo para continuar mejorando y preguntarme siempre él “*por qué*” para toda acción realizada. Así mismo mi agradecimiento a la **QFB. Erika Cabrera Molina** por todo su apoyo, consejos y enseñanzas.

A todo el equipo de Asuntos Regulatorios de *Boehringer Ingelheim Promeco*, especialmente a la **QFB. Liliana Hernández Rodríguez**, a la **QFB. Cristina Mota Piña**, al **I.F. José Alberto Huerta** y a la **QFB. Laura García**, por toda la confianza y apoyo mostrado durante mi primera etapa como profesionista, en donde logré aprender y crecer como profesional y como persona.

A mis maestros especialmente a: **Dra. Helgi Jung**, **Dr. Andrés Navarrete**, **Q. Sergio Ocampo Alaffita**, **Dra. Alejandra Morinelli**, **M. en F. Socorro Alpizar**, **Dra. Martha Patricia García Camacho** y al **Dr. Abdieel Esquivel**, por su gran apoyo y motivación para la culminación de mis estudios profesionales y por impulsar el desarrollo de mi formación. Sin duda alguna, es en esta Facultad en donde se encuentra el mejor cuerpo académico del área Químico-Farmacéutica y su alto prestigio seguirá rebasando fronteras.

“ If you can dream it,
you can do it.

WALT DISNEY

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	3
III. GENERALIDADES	4
• Epilepsia	
○ Fisiopatología.	
○ Crisis epilépticas.	
• Fenitoína	
○ Propiedades Físicoquímicas.	
• Farmacodinamia	
• Farmacocinética	
○ Absorción.	
○ Distribución.	
○ Metabolismo.	
○ Capacidad Limitada en el Metabolismo.	
○ Consecuencias de Alteraciones en el Metabolismo.	
○ Eliminación.	
○ Variación Interindividual de los Parámetros Farmacocinéticos.	
○ Valores de Km y V _{máx} en otras Poblaciones.	
• Interacciones Farmacológicas	
• Reacciones Adversas	
• Sobredosis e Intoxicación	
• Administración de fenitoína durante el embarazo	
• Métodos Analíticos para la Cuantificación de fenitoína	
• Monitoreo Terapéutico de Fenitoína	

III. METODOLOGÍA	29
• Grupo de Estudio. Criterios de Inclusión/ Exclusión	
• Base de Datos	
• Tratamiento de Datos	
○ Cálculo de Parámetros Farmacocinéticos.	
○ Tratamiento Estadístico.	
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
○ Parámetros Farmacocinéticos calculados.	
○ Evaluación de la confiabilidad del método.	
○ Ajuste de dosis basado en criterios farmacocinéticos.	
○ Comparación de resultados con otras Poblaciones.	
IV. CONCLUSIONES	46
IV. BIBLIOGRAFÍA	47

I. INTRODUCCIÓN

La epilepsia se define como la presentación crónica y recurrente de fenómenos paroxísticos (crisis o ataques) ocasionados por descargas neuronales desordenadas y excesivas que se originan en el cerebro, tienen causas diversas y manifestaciones clínicas variadas.

Afecta al 1-2% de la población mundial, por lo que en México existen de 1 a 2 millones de personas con esta enfermedad. Aqueja a personas de todas las edades y su inadecuado control puede conducir a daño cerebral permanente y a trastornos del aprendizaje.

La *fenitoína* es un fármaco ampliamente utilizado en la práctica clínica para el tratamiento de la epilepsia en crisis convulsivas parciales y convulsiones tónico-clónicas generalizadas, y menos frecuentemente para otros trastornos como las arritmias cardíacas o las neuralgias del trigémino. Es uno de los fármacos que más frecuentemente se monitorizan en la práctica clínica debido a que:

- Posee un margen terapéutico estrecho con un índice terapéutico bajo;
- La relación entre la dosis y el nivel plasmático puede resultar impredecible debido a la gran variación interindividual;
- La cinética de metabolismo es saturable dentro del rango terapéutico, lo que significa que pequeñas variaciones de la dosis pueden producir grandes aumentos de niveles plasmáticos.

Para la fenitoína, la relación entre la concentración plasmática y la dosis diaria de fármaco administrada se puede expresar en términos de la cinética Michaelis-Menten, en la que el valor de $V_{máx}$ es la máxima tasa de metabolismo y K_m es la concentración plasmática en la que se alcanza la mitad de la $V_{máx}$.

En México, se han realizado estudios de farmacocinética en niños²⁴, pero a la fecha no existen estudios en población adulta, por lo que en el presente trabajo se evaluó la farmacocinética en pacientes ambulatorios del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, determinando los parámetros farmacocinéticos K_m y $V_{m\acute{a}x}$ y se compararon los resultados con los obtenidos en otras poblaciones.

II. OBJETIVOS

Objetivo general

- Estimar los parámetros farmacocinéticos: velocidad máxima de metabolismo ($V_{m\acute{a}x}$) y la concentración a la cual la velocidad de metabolismo del fármaco es el 50% de $V_{m\acute{a}x}$ (K_m), en pacientes mexicanos adultos con epilepsia.

Objetivos particulares:

- Evaluar la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos: $V_{m\acute{a}x}$ y K_m .
- Diseñar una estrategia para el ajuste de dosificación en pacientes con epilepsia bajo tratamiento con fenitoína, basada en criterios farmacocinéticos.
- Comparar los resultados obtenidos con los reportados en otras poblaciones.

III. GENERALIDADES

3.1 Epilepsia

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes. Su incidencia en los países desarrollados es muy alta, situándose entre 50-100 casos por 100.000/habitantes/año, con una prevalencia de 5-8 casos por 1.000.¹

La palabra epilepsia significa en griego “tomado”, “agarrado” o “atacado”, y como enfermedad ha sido reconocida en personas desde la antigüedad; en la Grecia Clásica ya Hipócrates y Galeno creían que la epilepsia era debido a una disfunción del cerebro.¹

Se define epilepsia como una condición caracterizada por convulsiones recurrentes (dos o más). Este signo sería el resultado de una descarga neuronal anormal y excesiva de un grupo de estas células en el cerebro. Se manifiesta como alteraciones del comportamiento, motoras, sensoriales o del sistema nervioso autónomo. Las tres principales características son: la pérdida de conciencia, la naturaleza paroxística de los ataques y su naturaleza estereotipada, que son idénticos casi todas las veces.²

3.1.1 Fisiopatología

El inicio de la epilepsia puede ser causado por una gran variedad de causas estructurales, celulares o moleculares que provocan en el cerebro un desequilibrio entre excitación e inhibición. El mayor representante de la excitación cerebral es el potencial excitatorio postsináptico, mientras que de la inhibición es el potencial inhibitor postsináptico.²

Si el equilibrio entre ambos potenciales se rompe, se puede generar una convulsión epiléptica. El neurotransmisor excitatorio más significativo es el L-glutamato, con un papel muy importante en la generación y extensión de las convulsiones.

Por su parte, el ácido gammaaminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitor más importante. Una inhibición GABAérgica puede ocurrir en la liberación o en la unión al transmisor. En circunstancias normales, el potencial excitatorio postsináptico se sigue inmediatamente por una inhibición GABAérgica.³

Si los mecanismos excitadores dominan, se produce una hipersincronización neuronal, iniciada por una excitación incrementada o una inhibición disminuida. En una convulsión generalizada, esta hiperactividad no se frenaría, dando lugar a la generalización de la convulsión.³

En medicina humana se ha demostrado la influencia sobre la transmisión GABAérgica que tienen las hormonas sexuales. Así los estrógenos disminuyen el umbral de convulsiones inducidas, especialmente en caso de lesión cortical. Por el contrario la progesterona ejerce efectos anticonvulsivantes, probablemente intensificando los efectos del GABA.³

3.1.2 Crisis epilépticas. Concepto y clasificación

Las crisis epilépticas son síntomas de disfunción cerebral que se producen por una descarga hipersincrónica o paroxística de un grupo de neuronas, hiperexcitables, localizadas en el córtex cerebral.^{4, 5}

Las manifestaciones clínicas son muy variables, dependiendo del área cortical involucrada. Las crisis epilépticas son autolimitadas. Duran, normalmente, de uno a dos minutos y pueden ser seguidas de un periodo variable de depresión cerebral

que se manifiesta por déficits neurológicos localizados (pérdida de fuerza en extremidades –parálisis de Todd-, alteraciones sensitivas, etc.) o difusos (somnolencia, cansancio, agitación, delirio, cefalea, etc.).⁴

Las crisis epilépticas pueden ser *reactivas* cuando son consecuencia de una respuesta cerebral a un estrés transitorio como traumatismo cráneo-encefálico, fiebre, desequilibrios metabólicos, contacto con tóxicos, abstinencia o abuso de alcohol y/o drogas y lesiones permanentes cerebrales. En otras ocasiones se producirán como síntoma de un síndrome neurológico más amplio denominado síndrome epiléptico que entre sus múltiples manifestaciones neurológicas (retraso mental, alteraciones en el control del movimiento, etc.), también producirá crisis epilépticas.⁶

La prevalencia de las crisis epilépticas es similar en todos los países industrializados y es alrededor de 5 por mil cuando se consideran pacientes con epilepsia crónica. La incidencia de las crisis anualmente es de 50 por cada 100.000 habitantes. La incidencia va a cambiar con relación a la edad, así es mayor durante los primeros años de vida, volviendo a aumentar en la vejez.⁴

3.2 Fenitoína

La fenitoína es un fármaco utilizado ampliamente en la práctica clínica. Fue el primer fármaco que careciendo de acción sedante o hipnótica mostró una buena capacidad anticonvulsivante. La fenitoína, también llamada difenilhidantoína, fue sintetizada en 1908 por Heinrich Blitz, pero su actividad anticonvulsivante no fue descubierta hasta 1938. Es un antiepiléptico potente no sedante, indicado en crisis parciales y crisis tónico clónicas. Desde ese entonces, es uno de los fármacos más utilizados para el tratamiento de las convulsiones.^{7,8}

Se encuentra indicado en las crisis tonicoclónicas generalizadas, crisis parciales, convulsiones focales y neuralgia del trigémino. Aunque químicamente está relacionada con los barbitúricos, no pertenece a esa clase de fármacos.

La fenitoína tiene también propiedades antiarrítmicas y fue el antiarrítmico de elección en la intoxicación digitálica.⁷

3.2.1 Propiedades Fisicoquímicas

Su nomenclatura química es 5, 5-difenil-2, 4-imidazolidinadiona sódica cuya estructura química aparece en la *figura 1*.

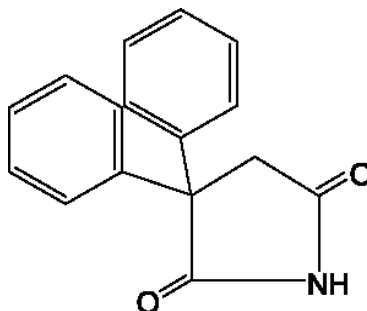


Figura 1. Estructura química de la fenitoína

Propiedades fisicoquímicas:

- Fórmula: $C_{15}H_{12}N_2O_2$
- Peso molecular : 252.28 g/mol
- Características: Polvo o granulado blanco cristalino, inodoro e insípido
- Punto de ebullición: 296°C
- log P : 2.47 (Valor determinado experimentalmente), 2.09 (Valor calculado)
- Constante de Ionización pK_a : 8.3
- Solubilidad
 - Acetona, Etanol : muy soluble
 - Cloroformo, Éter : difícilmente soluble
 - Agua: casi insoluble

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 turbidez 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 1-3mg/Kg/minuto en neonatos, para evitar la toxicidad de sus excipientes.

3.3 Farmacodinamia

El mecanismo de acción no está totalmente aclarado. La fenitoína a dosis terapéuticas, actúa bloqueando los potenciales de acción provocados por la despolarización sostenida de las neuronas. Este efecto se produce por alteración de la conductancia de los iones Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , y de los neurotransmisores como: noradrenalina, acetilcolina y ácido gama-aminobutírico.⁹

El mecanismo de acción farmacológico consiste en la inhibición de los canales de sodio, bloqueando selectivamente las descargas de alta frecuencia. Además, la fenitoína regula la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ y tiende a restablecer el desequilibrio iónico provocado por un exceso de despolarización.⁹

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.

Otras acciones a nivel celular; como las postsinápticas (facilitación de la inhibición por GABA o reducción de la transmisión por aminoácidos excitatorios) y presinápticas (bloqueo de la entrada de calcio en la neurona y por tanto de la liberación de neuromediador) se producen sólo a dosis supraterapéuticas.⁹

La acción anticonvulsivante de la fenitoína a nivel del SNC se produce sin ocasionar depresión general.^{7, 8}

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.

3.4 Farmacocinética

La fenitoína presenta una cinética no lineal saturable, lo cual hace muy difícil ajustar la dosis, por lo que debe recurrirse a la monitorización de los niveles séricos en los pacientes. En la *Tabla 1* se muestran las principales características farmacocinéticas de la fenitoína.⁹

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas de la fenitoína

Parámetro	Rango
Fracción absorbida (%)	85-90
T _{máx} (h)	3-12
Volumen de distribución (L/kg)	0.5-0.8
Unión a proteínas (%)	90-93
LCR/plasma (%)	10
Fracción excretada por vía renal (%)	1-5
Tiempo vida media (h): adultos	8-60
niños	12-22
Intervalo de administración (h)	12-24
Metabolitos activos	No
Intervalo terapéutico (µg/mL)	10-20

3.4.1 Absorción

Las formas farmacéuticas más frecuentes en las que se puede encontrar este medicamento son las cápsulas de uso oral de 30 y 100 mg y la solución estéril para uso parenteral de 50 mg/ml. Existen diferencias significativas de

biodisponibilidad entre los diferentes preparados de fenitoína, de modo que los pacientes deben tratarse con el producto de un solo fabricante.^{9, 10}

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 ($t_{m\acute{a}x}$ = 3-12 horas que puede llegar a 30 horas cuando se administran dosis altas).¹⁰

El incremento en el tiempo para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ se debe principalmente a dos mecanismos: el primero relativo a la baja solubilidad del fármaco y el segundo es la capacidad limitada en el metabolismo al ser un proceso saturable. Aunque no se ha estudiado con detalle, la biodisponibilidad disminuye en enfermedades del tracto gastrointestinal, particularmente a las asociadas con el incremento en la motilidad intestinal.^{11,12}

El 90% de la fenitoína absorbida se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina; aunque esto es muy variable, y por lo tanto la concentración de fármaco libre varía de una persona a otra. Su concentración en LCR y saliva se asocia con la concentración libre (10%), pero la concentración cerebral es similar a la plasmática debido a acumulación. La fenitoína cruza la barrera placentaria y se excreta en pequeñas cantidades por la leche materna.¹³

Su alto grado de unión 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.

El tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de la difenilhidantoína es muy variable, y se ha estimado en 8 a 60 horas en los adultos y en 12 a 22 en los niños. La

concentración plasmática de fenitoína en el equilibrio se alcanza aproximadamente tras una semana de administración.⁹

El efecto anticonvulsivante de la fenitoína se consigue con niveles plasmáticos de 10 a 20 µg/mL. Esto se alcanza a los 45-60 min de la administración intravenosa de una dosis de carga de 15 a 20 mg/kg, o tras una carga oral de 15 a 20 mg/Kg administrada en dosis múltiples durante 24 horas.

No debe administrarse por vía intravenosa a más de 50 mg por minuto debido a los efectos tóxicos del propilenglicol. La dosis de mantenimiento es de 4-6 mg/Kg de peso, administrada bien en una sola dosis o fraccionada en varias.¹⁴

3.4.2 Distribución

El grado de distribución tiene gran importancia terapéutica. 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).¹¹

Después de la administración intravenosa (IV), la fenitoína se distribuye rápidamente en los tejidos y el equilibrio se alcanza de 30 a 60 minutos.^{15, 16} Se distribuye rápidamente al cerebro y su concentración en el mismo es equivalente o levemente mayor a la del plasma después de 10 minutos de infusión de fenitoína sódica.^{17, 18} La concentración de fenitoína en el LCR es similar a la concentración en plasma de fármaco libre cuando el equilibrio se ha alcanzado.¹¹

Asimismo, la correlación con la concentración de fármaco en varias partes el cerebro, se relaciona con el contenido de lípidos, consecuencia de la gran afinidad a los fosfolípidos.^{11,19}

La distribución de la fenitoína se considera monocompartimental particularmente para la administración oral e intramuscular. ¹¹

Algunas de las condiciones en las que hay decremento en el porcentaje de fármaco unido a proteínas son las siguientes: ⁹

- Quemaduras
- Cirrosis Hepática
- Embarazo
- Fibrosis Quística
- Falla renal
- Fármacos que desplacen el fármaco.

3.4.3 Metabolismo

Su biotransformación es mediada por el Citocromo P450.²⁰ Ambos, el CYP2C9 y CYP2C19 son los responsables del metabolismo del fármaco. Se han detectado seis variaciones alélicas del CYP2C9.²¹ El principal metabolito, es un derivado parahidroxifenilo que es inactivo. Otros metabolitos son el dihidroxicatecol, su derivado 3-metoxi y el dihidrodiol. Importancia vital tiene en la farmacocinética de la fenitoína el hecho de que la reacción de hidroxilación se satura o es inhibida por metabolitos a concentraciones de fenitoína que corresponden al rango terapéutico. Seguidamente, los metabolitos sufren un proceso de glucuronoconjugación siendo excretados por la bilis y posteriormente por la orina.

Se metaboliza casi totalmente por hidroxilación en el sistema microsomal 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 niveles en el estado estacionario y más tiempo en eliminarse en caso de intoxicación.⁹

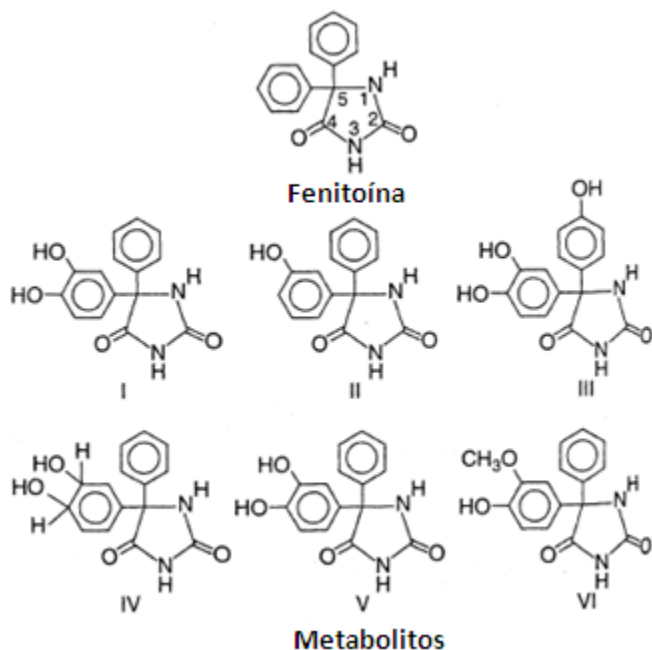


Figura 2. Estructura de la Fenitoína y de sus metabolitos.¹¹

Algunos de los metabolitos como el p-HPP y el diol (estructura I y IV de la Figura 2), se excretan principalmente por la orina como S-isómeros. Esto es una consecuencia de la formación de un epóxido por medio del CYP2C9 y CYP2C19 miembros de la subfamilia CYP2C.²²

Cuando la concentración plasmática es menor de 10 µg/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.

Existe una alta variabilidad en la tasa de metabolización de este fármaco. Generalmente, los niños la metabolizan rápidamente, y por lo tanto su vida media es más corta que en los adultos. En estos últimos, la vida media de la fenitoína es de 22 horas. Aunque esto es extraordinariamente variable, con un rango entre 4 horas y varios días, debido a disfunción hepática, inducción enzimática o factores genéticos.²³

3.4.4 Capacidad Limitada en el Metabolismo

La enzima que metaboliza la fenitoína tiene una capacidad limitada y es saturable a concentraciones terapéuticas, mostrando un metabolismo con capacidad limitada a comparación de otros fármacos en el que a la dosis administrada, la tasa del metabolismo es debajo de su límite de saturación y directamente proporcional a la concentración plasmática.¹¹

La capacidad limitada del metabolismo de la fenitoína se manifiesta de diferentes maneras. La más representativa es en el incremento no proporcional de las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario al aumentar la dosis administrada al paciente. La Figura 3, muestra esta relación para un individuo.¹¹

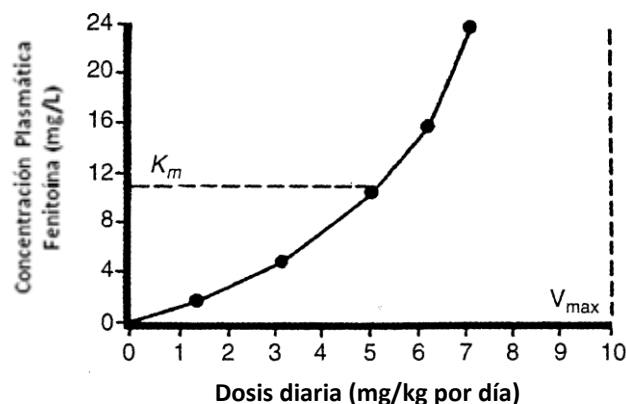


Figura 3. Niveles de Fenitoína en un individuo.

La Figura 3 explica que en un paciente al que se le administra fenitoína, la concentración plasmática se ve incrementada desproporcionalmente con el incremento en la dosis. La dosis requerida para alcanzar una concentración plasmática de 20 µg/mL no es muy diferente a la dosis para alcanzar niveles de 10 µg/mL. Además, se presenta una gran variedad interindividual entre los diferentes pacientes. ¹¹

La capacidad limitada del metabolismo se explica con el modelo de *cinética de Michaelis-Menten* en el que el grado de la reacción depende de la concentración del sustrato en el plasma (Cp), como se muestra a continuación: ²⁴

$$R_o = \frac{V_{m\acute{a}x} * C_p}{K_m + C_p} \quad (\text{Ec. 1})$$

En donde:

- **R_o**, dosis requerida para alcanzar una Concentración Plasmática (Cp) deseada.
- **V_{máx}**, es conocido como la capacidad metabólica que explica la máxima velocidad del metabolismo. Sus unidades son mg/día.
- **K_m**, es una magnitud de cada fármaco con un valor numérico equivalente a la concentración en la que la velocidad del metabolismo esta a su 50% de capacidad. Sus unidades son mg/L.

3.4.5 Consecuencias de Alteraciones en el Metabolismo

Existen muchas condiciones en las que el metabolismo de la fenitoína se ve alterado. La Tabla 2 presenta una lista de condiciones que pueden afectar a los parámetros farmacocinéticos K_m y $V_{m\acute{a}x}$.¹¹

Tabla 2. Condiciones en las que se ve alterado el metabolismo de la fenitoína.

Parámetro	Condición o Enfermedad	Ejemplo
$V_{m\acute{a}x}$ ↑	Inducción Enzimática	Fenobarbital, Carbamazepina
$V_{m\acute{a}x}$ ↓	Cirrosis Hepática Inhibidores no competitivos	Baja actividad enzimática.
K_m ↑	Inhibición Competitiva	Cimetidina, Cloranfenicol, Amiodarona.
K_m ↓	Decremento en la unión a proteínas plasmáticas	Baja en la albúmina sérica Ácido valpróico Salicilatos

Un incremento en el valor de K_m , como en la presencia de un inhibidor competitivo, produce un incremento proporcional en las concentraciones al estado estacionario de un régimen de dosificación dado.

3.5 Eliminación

Para explicar el comportamiento farmacocinético de la fenitoína, para evaluar y predecir la dosis requerida y concentraciones plasmáticas, el modelo para explicar este fenómeno se muestra en la Figura 4. En este modelo, se asume que el metabolismo del fármaco produce un epóxido, intermediario inestable, que se metaboliza en otros metabolitos hidroxilados inactivos. Una porción del epóxido

formado es eliminada por la vía renal, pero esta contribución es prácticamente nula.¹¹

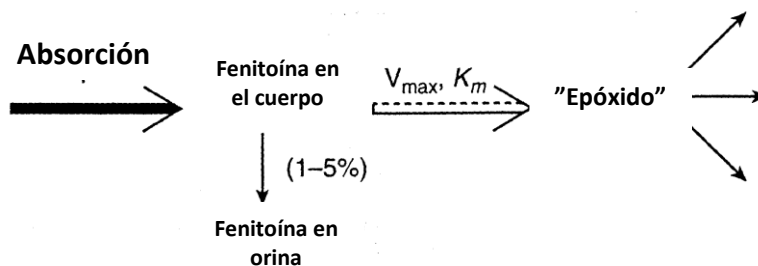


Figura 4. Modelo Farmacocinético de la Fenitoína.

El fármaco libre (3%) y los metabolitos (97%) son eliminados por la bilis en el intestino. Una pequeña porción se excreta por la saliva. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

Únicamente del 1 al 5% del fármaco se recupera inalterado en la orina cuando el paciente tiene función renal normal. El porcentaje aumenta en concentraciones mayores que en concentraciones menores por la cinética orden cero que presenta el fármaco.^{30, 31}

Los principales metabolitos, (R)-p-HPPH glucurónido y (S)-p-HPPH glucurónido (estructuras I y IV de la figura 2) son secretados al túbulo renal. Al ser el p-HPPP del 60% al 90% del total de eliminación de la fenitoína, se emplean sus mediciones para ensayos de biodisponibilidad en orina para conocer el grado de absorción del fármaco en el paciente.³²

El parámetro de depuración (Cl), relaciona el grado de eliminación con la concentración. En la siguiente fórmula, se observa que el valor de la depuración de la fenitoína se encuentra en función de la concentración plasmática y por esta razón no es de gran utilidad este parámetro ya que no es constante.

$$CL = \frac{V_{max}}{K_m + C_p} \quad (\text{Ec. 2})$$

El valor del tiempo de vida media ($t_{1/2}$) es otro parámetro con poca utilidad para la fenitoína. Este valor depende de la depuración y del volumen de distribución, como se muestra en la siguiente fórmula ¹¹:

$$t_{1/2} = 0.693 \frac{V}{CL} \quad (\text{Ec. 3})$$

Y de acuerdo a la ecuación 2, la fórmula queda:

$$t_{1/2} = 0.693 \frac{V}{V_{\max}} (K_m + C) \quad (\text{Ec. 4})$$

El valor del tiempo de vida media ($t_{1/2}$) se encuentra en función de la concentración plasmática. Debido a que la depuración y el tiempo de vida media son valores empleados en una farmacocinética lineal, éstos no se emplean para los fármacos como fenitoína, que tienen una cinética de orden cero o Michaelis-Menten. En este caso, los parámetros farmacocinéticos empleados son los valores de K_m y V_{\max} .¹¹

3.6 Variación Interindividual de los Parámetros Farmacocinéticos

Los valores de K_m y V_{\max} generalmente varían en adultos de 100 a 1000 mg/día y de 1 a 15 $\mu\text{g/mL}$ o más respectivamente. Los resultados promedio en pacientes con epilepsia se han reportado en 500 mg/día y 4 $\mu\text{g/mL}$, basados en estudios farmacocinéticos donde se determinaron los niveles séricos de fenitoína.²⁵

Existe menos información para los valores en población pediátrica. El valor relativo de la V_{\max} en niños menores de 6 años es mayor que en niños con edades entre

7 a 16 años, lo que implica que es mayor que en adultos.^{26, 27} Empleando estos datos:

- Niños de 6 meses a 6 años de edad, el valor de $V_{\text{máx}}$ es de 10 a 13 mg x día⁻¹ x kg⁻¹.
- Niños de 7 a 16 años de edad, el valor de $V_{\text{máx}}$ es de 8 a 10 mg x día⁻¹ x kg⁻¹.

De esta manera, se estima que los valores de K_m son muy variables entre este tipo de población.²⁸

El metabolismo de la fenitoína aparentemente declina del 25 al 30% en la etapa de la vejez. Así, un valor promedio de $V_{\text{máx}}$ de 5 a 6 mg x día⁻¹ x kg⁻¹ se espera en promedio.²⁹ Sin embargo, la edad solo representa sólo una pequeña fracción de la variabilidad total en ambos parámetros farmacocinéticos.

Es por lo anteriormente mencionado, que individualizar el régimen de dosificación es de gran importancia para los diferentes grupos de poblaciones.

3.7 Valores de Km y Vmáx en otras Poblaciones

Durante la década pasada y hasta la actualidad, se han realizado varios estudios que han contribuido a tener un mejor entendimiento de la farmacocinética de la fenitoína en la Farmacoterapia de pacientes con epilepsia.³³⁻³⁷

Actualmente es ampliamente reconocido, que una exitosa terapia con antiepilépticos se facilita si se realiza un correcto monitoreo de las concentraciones plasmáticas del fármaco en estudio.³⁸

Diversas poblaciones han publicado estudios con los valores de los parámetros Km y Vmáx en pacientes con epilepsia. La Tabla 3 resume los resultados más relevantes de algunos estudios farmacocinéticos.

Tabla 3. Valores promedio de Km y Vmáx en otras poblaciones.³⁸

Autores	Población	Edad	Vmáx mg/kg/día	Km mg/L
Mohamed et al, 1995	Saudí	Menores de 16 años Mayores de 16 años	10.35 7.99	4.79 6.52
Kanjanasilp et al, 2005	Tailandesa	De 4 a 74 años	12.50	16.10
Yukawa, et al,1989	Japonesa	Adultos	6.15	3.67
Grasela, et al, 1983	Europeos	Adultos	5.93	5.7
Rheeders, et al, 1985	Negros	Adultos	6.5	3.4
Robles Ana, 2007	Mexicana	De 1 mes a 15 años	151.72 mg/día	2.79

3.8 Interacciones farmacológicas

La fenitoína produce numerosas interacciones que son clínicamente importantes: Se ha demostrado que 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.³⁹

Puede producir ineficacia de los anticonceptivos orales, ciclosporina, corticoides o anticoagulantes orales. A su vez, los niveles de fenitoína se incrementan por numerosos fármacos inhibidores como son: amiodarona, cimetidina, fluconazol, isoniazida, omeprazol, felbamato y topiramato, y se reducen en presencia de inductores como vigabatrina, rifampicina y el ácido fólico. La carbamazepina puede aumentar o reducir los niveles de fenitoína y el fenobarbital puede aumentarlos inicialmente, pero suele reducirlos en el tratamiento crónico.²³

3.9 Reacciones adversas

Las reacciones adversas de la fenitoína dependen de la vía de administración y de la duración de la exposición. Algunas están relacionadas con la dosis y otras son independientes de ésta:

1) Son efectos dosis dependientes los signos neurológicos, preferentemente relacionados con el cerebelo y el sistema vestibular, como: nistagmus, ataxia, disquinesias, estupor y coma, que suelen aparecer con siempre con niveles plasmáticos de fármaco superiores a 20 µg/mL.³⁹

2) Efectos sin relación aparente con la dosis son por ejemplo la hiperplasia gingival, que aparece aproximadamente en la mitad de los pacientes tratados y

cuya etiopatogenia no está clara. Hay reacciones idiosincráticas de intolerancias al fármaco, raras pero a veces muy graves, cuya presentación obliga a la retirada de la medicación; estas son: hepatotoxicidad con hepatomegalia, anorexia, mialgias, artralgias, edema facial, displasia medular con anemia megaloblástica o rash cutáneo.³⁹

Entre las principales reacciones adversas que se pueden presentar, se encuentran las siguientes:³⁹

- *Cardiovasculares:* Reacciones cardiotóxicas 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:* 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.

- *Otras:* Lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, hepatitis tóxica y anomalías en las inmunoglobulinas

La fenitoína produce ciertas alteraciones analíticas como aumento sérico de enzimas hepáticas, como transaminasas, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa; asimismo produce aumento del tiempo de protrombina. Son reacciones pasajeras y pueden deberse a la inducción enzimática de sistemas microsomales hepáticos; en ningún caso obligan a suspender el tratamiento.³⁹

La fenitoína presenta capacidad teratogénica. Se ha descrito el denominado síndrome hidantoínico fetal en un 10-30% de las mujeres que reciben 100-800 mg/kg del fármaco en el primer trimestre del embarazo; este síndrome cursa con malformaciones craneofaciales, déficits en el crecimiento, retraso mental y mal desarrollo de las extremidades. También se han descrito defectos congénitos como labio leporino, paladar hundido y cardiopatía en la descendencia de madres tratadas con fenitoína.³⁹

3.10 Sobredosis e intoxicación

El cuadro clínico de una intoxicación aguda o crónica es similar. Inicialmente, la fenitoína afecta a la función del cerebelo y vestibular, si aumenta la concentración se afecta la función cerebral. Con niveles entre 20 y 40 µg/mL la intoxicación es leve, pudiendo observarse como síntomas más frecuentes mareos, visión borrosa, y náuseas; además se puede producir ataxia, temblor, letargia, vómitos, dificultad para hablar, las pupilas pueden estar normales o dilatadas y nistagmo en todas direcciones.⁴⁰

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. La *Tabla 4* muestra la relación entre toxicidad y concentraciones plasmáticas de Fenitoína.⁴⁰

Tabla 4. Relación entre toxicidad y concentraciones plasmáticas de Fenitoína.

Concentración (µg/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 cuál 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. La muerte es debida a depresión respiratoria y circulatoria. El tratamiento en caso de sobredosificación consiste en mantener la respiración y la circulación sanguínea.⁴¹

3.11 Administración de fenitoína durante el embarazo

Las concentraciones de fenitoína disminuyen en el embarazo, como resultado de una inducción enzimática, pero la disminución en la albúmina también contribuye a este cambio.^{42, 43}

Se ha documentado que las concentraciones de fenitoína disminuyen en algunos pacientes que incluyen en su Farmacoterapia ácido fólico.⁴⁴⁻⁴⁶ Los datos indican que la disminución en los niveles de fenitoína es causada por el decremento del valor de Km sin cambio significativo en el valor de V_{máx}.

Asimismo se ha sugerido que el consumo de ácido fólico debe ser iniciado a la par con la fenitoína, ya que al inicio de la terapia hay una mejor interacción fármaco-fármaco sin que se vean afectados los parámetros farmacocinéticos.^{47, 48}

3.12 Métodos Analíticos para la cuantificación de Fenitoína

La fenitoína ha sido analizada usando espectrofotometría, calorimetría, cromatografía de líquidos-gas, cromatografía de líquidos HPLC y ensayos inmunológicos. En algunos casos se emplea la cromatografía HPLC junto con espectrometría de masas en el campo de investigación. Los métodos más comunes para su cuantificación son los inmunológicos.⁴⁹

Los métodos inmunológicos más comunes incluyen el ensayo de polarización por fluorescencia (FPIA), el inmunoensayo por enzimas (EMIT) y el ensayo por inmunoabsorción (ELISA).⁵⁰ Los métodos inmunológicos son específicos generalmente, pero pueden ocurrir reacciones cruzadas con la fosfofenitoína por la acumulación de metabolitos, pero actualmente se han desarrollado métodos más precisos para evitar errores en la cuantificación.⁵¹

Tanto los métodos de cuantificación cromatográficos como inmunológicos pueden tener un coeficiente de variación menos al 10% en concentraciones relacionadas con el rango terapéutico. Son en general, métodos específicos y sensibles para concentraciones de 1 µg/mL o menores.^{52, 53}

La cuantificación de concentraciones de fenitoína en plasma debe de realizarse interpretando el resultado con una desviación estándar de +/- 10%. El cálculo de parámetros farmacocinéticos como $V_{m\acute{a}x}$ y K_m , para estos límites, permite realizar un ajuste en el régimen de dosificación basado en estimaciones más precisas.

3.13 Monitoreo Terapéutico de Fenitoína

El monitoreo terapéutico es de forma genérica el conjunto de acciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, con proyección clínica, necesarias para alcanzar en los pacientes de forma individualizada, una respuesta farmacoterapéutica eficaz y segura.⁵⁴

El monitoreo de fármacos tiene como finalidad individualizar el tratamiento farmacológico adaptándolo a la necesidad de cada paciente, para ello se pueden utilizar criterios clínicos (aumentando la dosis hasta conseguir eficacia deseada o aparecer toxicidad), monitorizando parámetros vitales (tensión arterial, etc.) o parámetros bioquímicos como la glucemia en pacientes diabéticos. Cuando no es fácil medir ni la respuesta terapéutica ni el efecto farmacológico, se puede recurrir a la determinación de la concentración plasmática para monitorizar el tratamiento.⁵⁴

La fenitoína es un fármaco que debe ser monitoreado de rutina como puede deducirse de todo lo anteriormente mencionado. Se puede resumir como sigue las razones que obligan a su monitoreo:⁹

- Posee un margen terapéutico estrecho con un índice terapéutico bajo;
- La relación entre la dosis y el nivel plasmático puede resultar impredecible debido a la gran variación interindividual;
- La cinética de metabolismo es saturable dentro del rango terapéutico, lo que significa que pequeñas variaciones de la dosis pueden producir grandes aumentos de niveles plasmáticos.

Para la monitorización, los niveles de fenitoína deben obtenerse en el estado estacionario; es decir, preferentemente de 2 a 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento. Una vez que se tiene un óptimo régimen de dosificación de fenitoína, los niveles plasmáticos deben seguir siendo monitoreados en intervalos apropiados ya que pueden ocurrir cambios en la adherencia terapéutica, biodisponibilidad y en el metabolismo.

La Farmacoterapia con fenitoína es especialmente complicada de manejar en pacientes con lesiones críticas, quemaduras y que presenten alteraciones en el metabolismo.^{55, 56}

Se ha demostrado en varios estudios que los beneficios del monitoreo terapéutico radican en el aumento de la eficiencia del tratamiento con una más rápida obtención de la dosis de fármaco adecuada, una menor posibilidad de que se presenten efectos adversos y, así como el de poder detectar un incumplimiento en la terapia.

En nuestro país actualmente, los fármacos habitualmente se utilizan partiendo de criterios de dosis preestablecidas y ayudándose de la estrategia de “ensayo-error”. Este método empírico basado en la respuesta clínica en relación con la presencia del fármaco, no es posible en todos los casos y muchas veces es necesario contar con métodos alternativos aplicados a la situación individual de cada paciente.²⁴

La problemática radica que para muchos fármacos, la gran variabilidad interindividual que presentan en cuanto a la relación entre la dosis y la respuesta, puede hacer que el régimen de dosis insaturado no sea del todo exitoso, como es el caso de la fenitoína. Es en estas situaciones donde la farmacocinética clínica, a través del monitoreo terapéutico, constituiría una parte esencial del manejo clínico del paciente.^{24,}

IV. METODOLOGÍA

4.1 Grupo de Estudio. Criterios de Inclusión/ Exclusión

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, analítico, longitudinal, de pacientes de la clínica de epilepsia bajo tratamiento de fenitoína. El período de estudio comprendió los años 2009-2010.

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes adultos. Los pacientes debieron contar cuando menos con dos dosis diferentes y dos concentraciones plasmáticas mínimas de fenitoína en el estado estacionario, es decir, los niveles encontrados antes de la administración de la siguiente dosis. La cuantificación se llevó a cabo en el Laboratorio de Hormonas. El método analítico utilizado fue por Inmunoensayo de Polarización de Fluorescencia (FPIA).

Se excluyeron aquellos pacientes que:

- a) No mostraron adherencia terapéutica al tratamiento y que se vio reflejado en los resultados analíticos de los niveles plasmáticos de fenitoína.
- b) Los niveles no se hubieran tomado en estado estacionario.
- c) La dosis no se encontrara anotada en el expediente.

4.2 Base de Datos

A partir de la información recolectada de cada uno de los expedientes, se elaboró una base de datos que incluyó la siguiente información:

- Iniciales del paciente,
- Edad,
- Género,
- Peso corporal (Kg),
- Estatura (m),
- Dosis 1 de fenitoína,
- Niveles plasmáticos 1,
- Dosis 2 de fenitoína,
- Niveles Plasmáticos 2,
- Farmacoterapia Concomitante.

4.3 Tratamiento de Datos

4.3.1 Cálculo de los Parámetros Farmacocinéticos

El cálculo de los parámetros farmacocinéticos individualizados: velocidad máxima de metabolismo (V_{\max}) y constante de Michaelis (K_m) se realizó de acuerdo al método de Ludden y colaboradores.⁵⁷

El método consiste en realizar un gráfico de la relación de mg de fenitoína administrados por día (R_0) y la relación R_0 dividida entre la concentración plasmática (C_p), cuyos datos fueron obtenidos a partir de la determinación de dos niveles de concentración plasmática de fenitoína tras la administración de dos diferentes dosis. Para ello se empleó la siguiente ecuación:

$$K_0 = V_{\max} - K_m \left(\frac{K_0}{C_{ss}} \right) \quad (\text{Ec. 5})$$

En donde:

- La pendiente representa el valor negativo de la K_m ,
- La ordenada al origen representa el valor de V_{\max} .

Este método permite la estimación de los parámetros de una forma sencilla empleando Microsoft Excel.

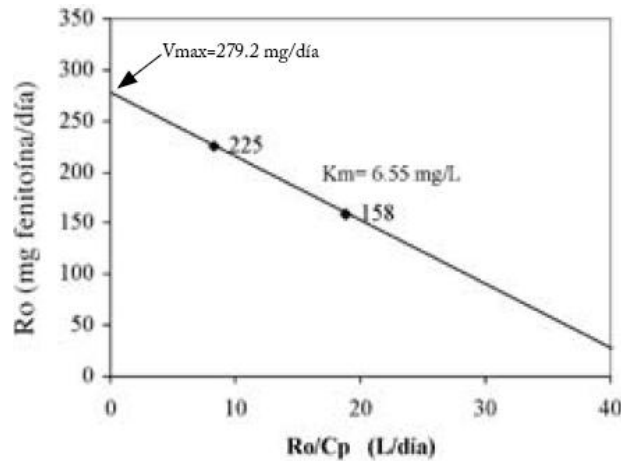


Figura 5. Ejemplo de la estimación gráfica de los valores individualizados de K_m y $V_{máx}$ en base al método de Ludden y colaboradores. ⁽⁵⁷⁾

Aunado a lo anterior se determinó el porcentaje de pacientes que se encontraban dentro del rango terapéutico para cada una de las dosis administradas.

4.3.3 Tratamiento Estadístico

Una vez que se contaron con los datos de cada uno de los pacientes y calculados los parámetros farmacocinéticos correspondientes, se determinaron los valores promedio para cada uno de los parámetros evaluados en el estudio, los cuales son:

- Intervalo de edad (años)
- Peso (Kg)
- Concentración Plasmática
- Parámetro K_m
- Parámetro $V_{máx}$

Se analizó la relación entre la concentración plasmática de fenitoína y la dosis administrada y las variables farmacocinéticas, mediante la construcción de gráficos y análisis de regresión lineal aplicando Microsoft Excel.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se revisaron un total de 198 expedientes. De ellos 96 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La población consistió de 60 hombres (62%) y 36 mujeres (38%) cuyas edades oscilaron entre 18 y 83 años. La edad promedio de los pacientes fue de 40.4 años (DS 14.42), (Tabla 5). El peso promedio fue de 67 kg. El Índice de Masa Corporal promedio fue de 25.37 kg/m² (DS 5.32).

* DS: Desviación Estándar

Tabla 5. Datos demográficos de los pacientes

Parámetro	Promedio	Rango
Edad (años)	40.4 años	18-83 años
Peso (Kg)	67.64 kg	38-127 kg
IMC (kg/m ²)	25.37 kg/m ²	15.4-50.8 kg/m ²

En la Tabla 6 se presentan las características demográficas de la población bajo estudio, así como las dosis administradas y los niveles plasmáticos correspondientes.

Tabla 6. Datos demográficos individuales de los pacientes incluyendo Concentración Plasmática (Cp) alcanzada al estado estacionario.

Paciente	Edad (años)	Peso (Kg)	Sexo	Dosis 1 (mg)	Cp 1 (µg/mL)	Dosis 2 (mg)	Cp 2 (µg/mL)
1	26	56	M	350	11.8	400	22.6
2	55	NP	M	400	47.8	300	22.4
3	NP	NP	F	200	1.8	400	20.61
4	31	54	M	300	28.9	250	9.1
5	NP	NP	F	300	16.5	400	33.7
6	43	50	M	400	23.9	300	14.4
7	60	71	M	400	44.1	300	20.9
8	62	52	F	300	30.5	200	12.2

... Continuación Tabla 6

Paciente	Edad (años)	Peso (Kg)	Sexo	Dosis 1 (mg)	Cp 1 (µg /mL)	Dosis 2 (mg)	Cp 2 (µg /mL)
9	39	58	F	500	14.8	600	21.2
10	25	58	F	300	13.9	250	7.8
11	38	70	F	350	14.8	300	9.28
12	25	74	M	400	25.2	350	12.5
13	26	56	M	375	20.3	400	22.6
14	40	53	F	300	7.9	400	23.8
15	41	65	F	300	40.6	100	2.9
16	41	49	F	400	23.0	350	18.3
17	34	64	F	400	28.4	350	18.4
18	38	61	M	500	28.2	400	13.4
19	63	88	M	375	32.3	300	15.8
20	56	122	F	600	5.1	700	10.3
21	36	73	M	300	7.2	400	19.1
22	30	60	M	450	6.9	500	12.1
23	75	66	M	150	9.1	350	35.8
24	50	73	F	300	13.1	350	32.7
25	46	49	F	100	2.3	300	13.0
26	83	50	F	200	8.1	300	32.9
27	63	66	F	400	18.8	350	14.2
28	48	79	F	200	9.3	300	17.7
29	46	80	M	250	16.2	300	34.0
30	66	77	M	300	10.4	400	30.4
31	40	52	F	300	41.7	200	20.8
32	40	55	F	300	34.4	200	11.5
33	36	42	F	250	27.3	175	9.2
34	35	64	M	200	4.5	150	3.4
35	32	63	M	400	22.4	300	12.5
36	28	48	F	350	26.7	300	20.7
37	53	61	M	300	6.4	400	16.4
38	30	63	M	400	12.2	300	5.8
39	26	67	M	300	30.9	250	15.4
40	17	68	M	450	20.3	300	9.4
41	39	79	M	300	8.9	400	20.3
42	55	77	M	300	8.4	400	15.0
43	25	78	M	500	18.9	400	13.1

... Continuación Tabla 6

Paciente	Edad (años)	Peso (Kg)	Sexo	Dosis 1 (mg)	Cp 1 (µg /mL)	Dosis 2 (mg)	Cp 2 (µg /mL)
44	36	60	M	375	23.7	300	11.0
45	36	72	M	300	7.7	200	3.6
46	36	71	F	300	7.8	400	14.9
47	20	64	M	400	28.4	350	21.5
48	79	NP	M	400	37.1	300	10.2
49	47	95	M	300	5.1	400	11.2
50	23	56	M	200	4.1	250	6.0
51	42	66	F	400	22.5	300	4.7
52	23	51	M	300	18.8	200	3.0
53	48	67	M	300	4.5	400	31.17
54	36	85	M	300	14.8	200	4.1
55	49	92	F	400	8.0	300	3.0
56	18	80	M	300	9.1	400	21.0
57	62	75	M	200	4.4	300	18.6
58	36	68	M	350	13.9	300	6.7
59	35	97	M	450	8.9	500	12.1
60	43	50	F	400	23.2	300	5.7
61	40	69	F	200	3.9	300	11.2
62	26	60	F	125	22.2	100	5.9
63	53	60	F	300	3.1	400	8.0
64	42	74	F	300	24.2	250	14.0
65	54	59	M	300	41.2	200	14.9
66	38	65	M	275	20.7	250	15.5
67	34	74	M	300	12.0	200	6.1
68	60	75	M	350	7.1	200	3.06
69	29	65	M	300	22.8	250	16.8
70	28	60	F	375	11.6	300	4.6
71	40	55	M	250	14.2	300	19.4
72	60	70	M	375	12.5	300	9.1
73	22	62	M	100	2.8	300	12.3
74	32	66	F	400	7.0	450	9.7
75	76	76	M	350	12.7	300	5.6
76	39	56	F	500	14.5	400	8.7
77	21	59	F	250	8.9	300	17.1
78	19	67	M	400	28.0	300	10.2

... Continuación Tabla 6

Paciente	Edad (años)	Peso (Kg)	Sexo	Dosis 1 (mg)	Cp 1 (µg/mL)	Dosis 2 (mg)	Cp 2 (µg/mL)
79	45	88	M	350	21.5	300	11.5
80	31	98	M	450	9.4	500	16.5
81	50	88	M	300	7.6	400	24.0
82	36	60	F	300	9.0	400	17.8
83	49	59	F	800	11.9	700	8.7
84	56	75	M	400	8.5	450	13.4
85	48	72	M	300	15.3	350	23.3
86	34	127	M	600	23.1	500	13.7
87	56	88	M	300	7.0	400	13.4
88	33	82	M	300	5.8	400	10.3
89	31	65	M	300	10.3	200	5.1
90	22	50	M	200	3.9	300	16.5
91	34	38	M	150	9.9	200	16.9
92	44	65	M	375	3.9	400	5.35
93	31	55	M	300	7.0	400	33.8
94	33	47	F	200	5.9	300	22.1
95	18	45	F	250	6.8	375	12.6
96	26	109	M	400	15.0	200	2.2

- NP: No había información de los datos demográficos en las tarjetas clínicas del paciente con la información de la posología.

Al analizar la relación entre la dosis administrada por día y la concentración plasmática en el estado estacionario, se encontró una gran variabilidad interindividual. Algunos pacientes presentaron concentraciones dentro del intervalo terapéutico, mientras que otros, presentaron concentraciones subterapéuticas o en niveles de toxicidad potencial.

En las figuras 7 y 8 se muestran los niveles plasmáticos de los pacientes del estudio para ambas dosis administradas, así como el intervalo terapéutico establecido para este fármaco. Sólo el 25% de los pacientes presentaron niveles plasmáticos de *fenitoína* dentro del intervalo terapéutico el cual es de 10-20 µg/mL en la primera dosis evaluada (Figura 6) mientras que solo el 46% de los pacientes

se encontraron en el intervalo establecido después de la segunda dosis (Figura 7).

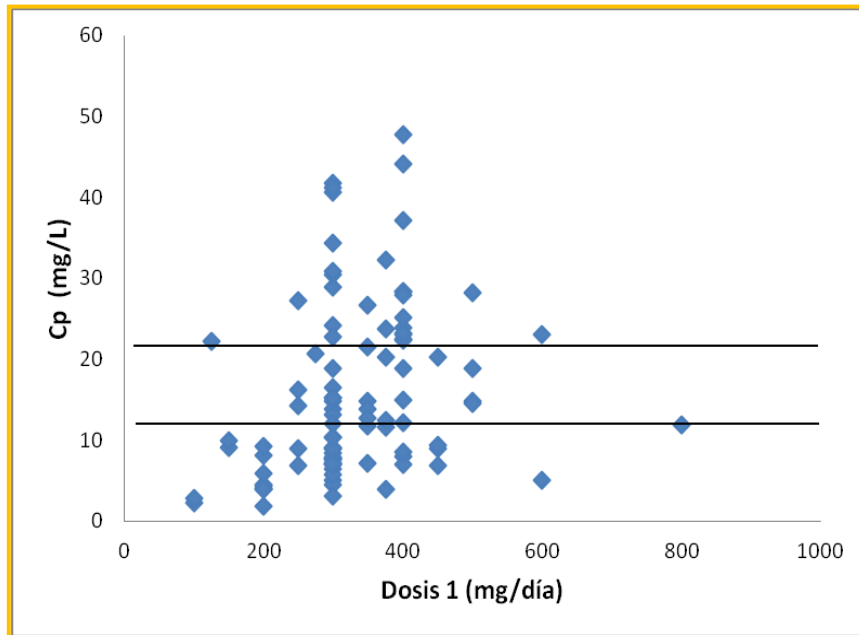


Figura 6. Relación de la dosis 1 administrada (mg) por día y concentración plasmática de Fenitoína en pacientes.

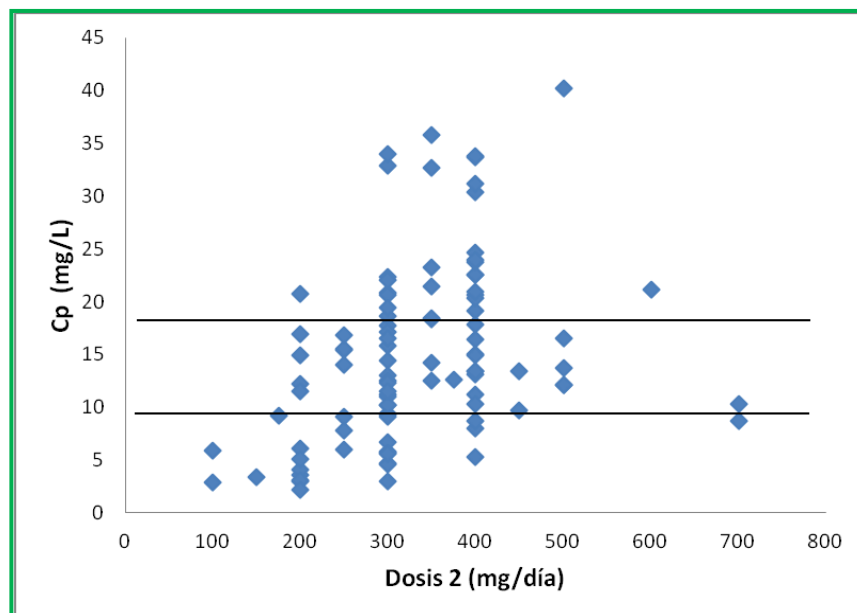


Figura 7. Relación de la dosis administrada 2 (mg) por día y concentración plasmática de Fenitoína en pacientes.

5.1 Parámetros Farmacocinéticos calculados

En la Tabla 7 se presentan los resultados de los parámetros farmacocinéticos: velocidad máxima de metabolismo ($V_{m\acute{a}x}$) y constante de Michaelis (K_m) empleando el método de Ludden y colaboradores⁴⁰. En ella se puede observar la gran variabilidad interindividual encontrada en ambos parámetros. El valor de $V_{m\acute{a}x}$ se considera como el parámetro farmacocinético más importante que determina el metabolismo de la fenitoína, ya que el proceso es saturable.¹⁹ En el estudio el valor de $V_{m\acute{a}x}$, promedio fue de 564.47 mg/día (DS 196.84) siendo el mínimo 137.4 mg/día y el máximo 1308 mg/día. En el caso de K_m , el valor promedio fue de 9.7mg/L (DS 8.10). El valor mínimo fue de 1.17 mg/L y el máximo 41.30 mg/L (Tabla 8).

Tabla 7. Parámetros Farmacocinéticos calculados por paciente.

Paciente	K_m (mg/L)	$V_{m\acute{a}x}$ (mg/día)
1	4.18	473.98
2	19.90	566.54
3	2.36	460.64
4	2.93	330.37
5	15.84	588.03
6	17.07	688.67
7	18.93	571.66
8	15.25	450.00
9	18.24	1116.28
10	4.78	403.08
11	5.76	486.24
12	4.12	465.45
13	32.31	971.83
14	4.72	479.40
15	7.38	354.55
16	28.83	901.37

... Continuación Tabla 7

Paciente	Km (mg/L)	V _{máx} (mg/día)
17	10.13	542.64
18	8.25	646.29
19	10.17	493.03
20	2.01	836.78
21	4.83	501.05
22	2.09	586.47
23	29.82	641.53
24	4.10	393.88
25	9.80	526.23
26	6.48	359.09
27	14.83	715.56
28	21.95	672.00
29	13.87	474.79
30	6.37	483.87
31	41.30	597.14
32	11.53	400.58
33	7.60	319.63
34	5.48	417.95
35	16.28	690.70
36	23.01	669.33
37	4.45	508.47
38	5.28	573.13
39	7.66	374.40
40	15.39	791.13
41	7.14	540.71
42	11.05	694.74
43	24.51	1148.51
44	7.02	507.77
45	6.03	534.78
46	8.61	631.11
47	22.78	720.90

... Continuación Tabla 7

Paciente	Km (mg/L)	V _{máx} (mg/día)
48	5.37	457.87
49	4.33	554.55
50	7.03	542.86
51	2.17	438.60
52	1.97	331.47
53	1.86	423.84
54	3.51	371.10
55	2.00	500.00
56	7.18	536.84
57	3.41	355.00
58	2.55	414.25
59	5.41	723.62
60	2.83	448.72
61	4.08	409.35
62	2.21	137.44
63	2.14	506.90
64	9.16	413.51
65	16.28	418.57
66	8.79	391.78
67	12.84	621.05
68	9.34	810.32
69	29.02	681.82
70	2.28	448.72
71	23.35	661.02
72	25.28	1133.33
73	17.66	730.77
74	4.65	665.75
75	1.92	402.97
76	8.70	800.00
77	4.74	383.18
78	6.61	494.44
79	5.10	432.99

... Continuación Tabla 7

Paciente	Km (mg/L)	V _{máx} (mg/día)
80	2.85	586.24
81	4.38	473.08
82	9.21	606.90
83	7.56	1308.03
84	3.71	574.59
85	10.90	513.76
86	9.50	846.85
87	7.69	629.51
88	7.76	701.30
89	9.91	588.68
90	3.02	354.93
91	15.07	378.38
92	1.17	487.39
93	3.22	438.15
94	4.92	366.79
95	17.85	906.25
96	3.11	483.02

Tabla 8. Valores promedio de los Parámetros Farmacocinéticos de fenitoína en población adulta mexicana.

Parámetros Farmacocinéticos	
Km (mg/L)	9.7 ± 8.10 (1.17 - 41.30)
V _{máx} (mg/día)	564.47 ± 196.84 (137.4 – 1308)

5.2 Evaluación de la confiabilidad del método de cálculo de parámetros farmacocinéticos para la predicción de niveles plasmáticos

Una vez calculados los parámetros farmacocinéticos individuales se evaluó la confiabilidad del método, estimando cual sería la concentración plasmática en el estado estacionario (C_{ss}) con el valor de la segunda dosis (D) empleando la siguiente ecuación:

$$C_{ss} = \frac{K_m \cdot D}{V_{max} - D} \quad (\text{Ec. 6})$$

Los datos predichos por los valores individualizados se correlacionaron con aquellas concentraciones observadas con la finalidad de establecer alguna similitud o diferencia entre ambos valores. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 8. En ella se puede observar que la técnica es adecuada para predecir los niveles en plasma.

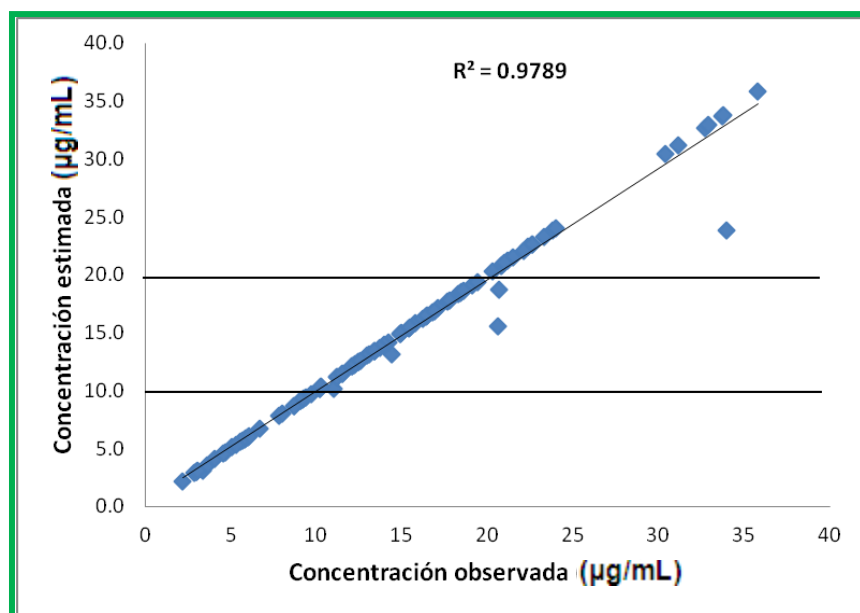


Figura 8. Representación gráfica de la correlación plasmática de fenitoína observada y estimada.

5.3 Ajuste de dosis basado en criterios farmacocinéticos

Una vez determinados los parámetros farmacocinéticos individuales, velocidad máxima de metabolismo ($V_{m\acute{a}x}$) y constante de Michaelis (K_m), se determinó la dosis necesaria de mantenimiento (R_o) para alcanzar una concentración plasmática de $15\mu\text{g/mL}$ empleando la ecuación 1:

$$R_o = \frac{V_{m\acute{a}x} * C_p}{K_m + C_p} \quad (\text{Ec. 1})$$

La importancia del método se resume en aplicar los criterios farmacocinéticos en base a los valores calculados con la Ecuación 1 para ajustar la dosis de mantenimiento de aquellos pacientes que se encuentran fuera del rango terapéutico.

La Tabla 9 especifica los datos de dosis y niveles plasmáticos de fenitoína para aquellos pacientes en los que se encuentra fuera del rango terapéutico y la dosis predicha para alcanzar una concentración en el estado estacionario de $15\mu\text{g/mL}$.

Tabla 9. Ajuste de dosis de mantenimiento de fenitoína para pacientes que se encuentran fuera del rango terapéutico.

Paciente	Dosis administrada (mg/día)	Cp obtenida ($\mu\text{g/mL}$)	Dosis predicha para alcanzar una $C_{p_{ss}}$ ($15\mu\text{g/mL}$)
1	400	22.6	370.7
2	300	22.4	243.5
3	400	20.6	398.1
4	250	9.1	276.5
5	400	33.7	286.0
7	300	20.9	252.8
9	600	21.2	503.7
10	250	7.8	305.7
11	300	9.28	351.3
13	400	22.6	308.1
14	400	23.8	364.6
15	100	2.9	237.6
23	350	35.8	214.7
24	350	32.7	309.3
26	300	32.9	250.7
29	300	34.0	246.7
30	400	30.4	339.6
31	200	20.8	159.1
33	175	9.2	212.1
34	150	3.4	306.1
36	300	20.7	264.2
38	300	5.8	423.9
40	300	9.4	390.5
41	400	20.3	366.3
45	200	3.6	381.5
47	350	21.5	286.2
50	250	6.0	369.6
51	300	4.7	383.1
52	200	3.0	293.0
53	400	31.1	377.1
54	200	4.1	300.8
55	300	3.0	441.2
56	400	21.0	363.0

... Continuación Tabla 9

Paciente	Dosis administrada (mg/día)	Cp obtenida (µg/mL)	Dosis predicha para alcanzar una Cp _{ss} (15µg/mL)
58	300	6.7	354.0
60	300	5.7	377.6
62	100	5.9	119.8
63	400	8.0	443.7
67	200	6.1	334.6
68	200	3.06	499.4
70	300	4.6	389.5
72	300	9.1	422.1
74	450	9.7	508.2
75	300	5.6	357.2
76	400	8.7	506.3
81	400	24.0	366.1
83	700	8.7	869.8
85	350	23.3	297.5
89	200	5.1	354.5
92	400	5.35	452.2
93	400	33.8	360.6
92	300	22.1	276.2
96	200	2.2	400.0

5.4 Comparación de Resultados con otras Poblaciones

Se han realizado varios estudios que han contribuido para tener un mejor entendimiento de la farmacocinética de la fenitoína en la Farmacoterapia de pacientes con epilepsia bajo tratamiento con este fármaco.³³⁻³⁷

La Tabla 10 resume los resultados más relevantes de los estudios de farmacocinética de la fenitoína en adultos.

Tabla 10. Valores promedio de Km y Vmáx en otras poblaciones adultas.³⁸

Autores	Población	Edad	Vmáx mg/kg/día	Km mg/L
Mohamed et al, 1995	Saudí	Mayores de 16 años	7.99	6.52
Kanjanasilp et al, 2005	Tailandesa	De 4 a 74 años	12.50	16.10
Yukawa, et al,1989	Japonesa	Adultos	6.15	3.67
Grasela, et al, 1983	Europeos	Adultos	5.93	5.7
Rheeders, et al, 1985	Negros	Adultos	6.5	3.4
Mucklow et al, 1981	Británica	Adultos	542.2 mg/día	9.4
Presente estudio	Mexicana	Adultos	564.47 mg/día	9.7

Comparando los resultados con los obtenidos en este estudio y con otras poblaciones, los valores de Km y Vmáx son similares con los previamente reportados en la bibliografía.

VI. CONCLUSIONES

- Los parámetros farmacocinéticos: velocidad máxima de metabolismo ($V_{m\acute{a}x}$) y constante de Michaelis (K_m), en pacientes mexicanos adultos con epilepsia, mostró una gran variabilidad interindividual en los parámetros. El valor de la constante K_m osciló entre 1.17 mg/L y 41.30 mg/L y el valor de $V_{m\acute{a}x}$ va de 137.4 mg/día a 1308 mg/día.
- Al comparar los resultados obtenidos con los reportados en otras poblaciones, se encontró que los valores son semejantes.
- Dado que un gran número de pacientes presentaron niveles fuera del rango terapéutico, el ajuste farmacocinético podría ayudar a la *individualización* de la terapia.
- El método utilizado en el presente estudio es una herramienta sencilla y rápida, que puede aplicarse a la práctica clínica, con la finalidad de mejorar la Farmacoterapia en pacientes bajo tratamiento con este fármaco.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Conde Milagros, Ramos Carolina. Farmacocinética Clínica. Monitorización de Niveles Plasmáticos de fármacos. Manual Normon. 26: 359-362.
2. Browne TR, Holmes GL. Primary Care Epilepsy. N Engl J Med 2001; 344(15): 1145-51.
3. Solis OH, Arauz CJ. Modelos experimentales de epilepsia. Ediciones Epilepsia Un enfoque multidisciplinario. México: Trillas, 1986: 74-97.
4. A. Yusta Izquierdo. Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología. Emergencias 2005; 17:S68-S73.
5. Engel J Jr, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:2976.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30:389-99.
7. McNamara J. Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias. En: Hardman J, Limbird L, Molinoff R, Ruddon R, Goodman A, eds. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9 ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 1996. pp. 498-501.
8. Porter R, Meldrum B. Antiepilépticos. En: Katzung B, ed. Farmacología Clínica y Básica. 7 ed. México DF: Editorial El Manual Moderno; 1998. pp. 455-8.

9. J.L. Martín-Calderón, J. Varona, L.M. Espina. Monitorización de niveles plasmáticos de fenitoína. Servicio de Bioquímica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
10. Leppik IE: Metabolism of antiepileptic medication: newborn to elderly. *Epilepsia*, 1992; 33 suppl 4P; S32-40.
11. Burton Michael, Shaw Leslie, et al. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, Lippincott Williams & Wilkins; Cuarta edición: pp 464-482.
12. McCauley DL, Tozer TN, Winter ME. Time for phenytoin concentration to peak: consequences of first-order or zero-order absorption. *The Drug Monitor* 1989; 11:540-542.
13. MDConsult Drug Information. Phenytoin. Disponible en Internet desde: <http://home.mdconsult.com/das/drug/body/0/1/2029.html#D002029>
14. Borofsky LG, Louis B, Kutt H. Diphenylhydantoin efficacy, toxicity and dose-serum relationships in children. *J Pediatric* 1972; 81: 995-998.
15. Kostenbauer HB, Rapp RP, McGovren JP, et al. Bioavailability and single-dose pharmacokinetics of intramuscular phenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:449-456.
16. Bigger JT Jr, Schmidt DH, Kutt H. Relationship between the plasma level of diphenylhydantoin sodium and its cardiac antiarrhythmic effects. *Circulation* 1968; 38:363-374.

17. Vadja F, Williams FM, Davidson S, et al. Human brain cerebrospinal fluid, and plasma concentrations of diphenylhydantoin and Phenobarbital. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 15:597-603.
18. Wilder BJ, Ramsay RE, Willmore LJ, et al. Efficacy of intravenous phenytoin in the treatment of status epilepticus: kinetics of central nervous system penetration. *Ann Neuro* 1977; 1:511-518.
19. Goldberg MA. Phenytoin: binding. *Advanced Neurology* 1980; 27:323-337.
20. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002; 12:251-263.
21. Van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, et al. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics* 2001; 11:287-291.
22. Kidd RS, Curry TB, Gallagher S, et al. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics* 2001; 11:803-808.
23. Kearney Thomas E, Aaron Cynthia K. Anticonvulsant Toxicity. En: Rippe James M, Irwin Richards S, Fink Mitchell, Cerra Frank B. *Intensive Care Medicine*. Boston. Little Brown. 1996; 1640-1647.
24. Robles, Ana Luisa. Niveles plasmáticos de fenitoína y farmacocinética Michaelis-Menten, en población pediátrica mexicana. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, Vol. 38, 002, 42-47.

25. Martin E, Tozer TN, sheiner LB, Riegelman S. The clinical pharmacokinetics of phenytoin. *J Pharmacokinet Bipharm* 1977; 5:579-596.
26. Garrettson LK, Jusko WJ. Diphenylhydantoin elimination kinetics in overdosed children. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17:481-491.
27. Chiba K, Ishizaki T, Miura H, et al. Michaelis-Menten pharmacokinetics of diphenylhydantoin and application in the pediatric age patient. *J Pediatr* 1980; 96:479-484.
28. Grasela TH, Sheienr LB, Rambeck B, et al. Steady-state pharmacokinetics of phenytoin from routinely collected patient data. *Clin Pharmacokinet* 1983; 8:355-364.
29. Bachmann KA, Belloto RJ. Differential kinetics of phenytoin in elderly patients. *Drugs Aging* 199; 15:235-250.
30. Karlen B, Garle M, Rane A, et al. Assay of the major (4-hydroxilated) metabolites of diphenylhydantoin in human urine. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8:359-363.
31. Bochner F, Hooper WD, Sutherland JM, et al. The renal handling of diphenylhydantoin and 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14:791-796.
32. Kutt H, Haynes J, McDowell F. Some causes of ineffectiveness of diphenylhydantoin. *Arch Neurol* 1966; 14:489-492.
33. Atkinson, A.J., and Shaw, J.W.: Pharmacokinetic study of a patient with diphenylhydantoin toxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 14:521-528, 1973.

- 34.Bochiner,F., Hooper, W.D., Tyrer, J.H., and Eadie, M.J.: Effect of dosage increments on blood phenytoin concentrations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 35:873-876, 1972.
- 35.Gerber, N., and Wagner, J.G.: Explanation of dose-dependent decline of diphenylhydantoin plasma levels by fitting to the integrated form the Michaelis-Menten equation. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 3:455-466, 1972.
- 36.Kutt, H., and McDowell, F.: Management of epilepsy with diphenylhydantoin sodium. *J.A.M.A.* 203:969-972, 1968.
- 37.Tozer, T.N., Martin, E., Scheiner, L., and Riegelman, S.: Phenytoin dosage requirement and regimen adjustment in view of capacity-limited elimination. *Clin. Pharmacol. Ther.* 19:117, 1976.
- 38.Kanjanasilp Juntip, Preechagoon Yuparon, et al. Population Pharmacokinetics of Phenytoin in Thai Epileptic Patients. *CMU Journal* 2005; 4:287-295.
- 39.Armijo, J.A. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. *Farmacología Humana*. Tercera Edición. Masson Multimedia, 1997. 29; 489-501.
- 40.Borofsky LG, Louis B, Kutt H. Diphenylhydantoin efficacy, toxicity and dose-serum relationships in children. *J Pediatric* 1972; 81: 995-998.
- 41.Tenckhoff H, Sherrard DJ, Hickman O. Acute diphenylhydantoin intoxication. *Am J Dis Chil* 1968; 116: 422-445.

42. Dam M, Christiansen J, Munck O, et al. Antiepileptic drugs: metabolism in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4:53-62.
43. Knight H, Phind EG. Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients. *Epilepsia* 1975; 16:99-110.
44. Makki KA, Perucca E, Richens A. Metabolic effects of folic acid replacement therapy in folate deficient epileptic patients. IN: Johanneseen SI, et al., eds. *Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring*. New York: Raven Press, 1980:391-396.
45. Seligmann H, Potasman I, Weller B, et al. Phenytoin-folic acid interactions: a lesson to be learned. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22:268-272.
46. Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, et al. Phenytoin-folic acid interactions: *Ann Pharmacother* 1995; 29:726-735.
47. Berg MJ, Rivey MP, Vern BA, et al. Phenytoin and folic acid. Individualized drug-drug interaction. *Ther Drug Monit* 1983; 5:395-399.
48. Berg MJ, Fischer LJ, Rivey MP, et al. Phenytoin and folic acid interaction: a preliminary report. *Ther Drug Monit* 1983; 5:389-394.
49. Glazko AJ, Phenytoin: chemistry and methods of determination. In: Levy RH, et al., eds. *Antiepileptic Drugs*, 3rd Ed. New York: Raven Press, 1989:159-176.

50. Steijns LSW, Bouw J, van der Weide J. Evaluation of fluorescence polarization assays for measuring valproic acid, phenytoin carbamazepine and Phenobarbital in serum. *Ther Drug Monit* 2002; 24:432-435.
51. Kugler AR, Annesley TM, Nordblom GD, et al. Cross-reactivity of fosphenytoin in two human plasma phenytoin immunoassays. *Clin Chem* 1998; 44:1474-1480.
52. Pippenger CE, Penry JK, White BG, et al. Interlaboratory variability in determination of plasma antiepileptic drug concentration. *Arch Neurol* 1976; 33:351-355.
53. Richens A. Drug level monitoring- quantity and quality. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5:285-288.
54. Conde Milagros, Ramos Carolina. Farmacocinética Clínica. Monitorización de Niveles Plasmáticos de fármacos. *Manual Normon*. 26: 359-362.
55. Boucher BA, Rodman JH, Fabian TC, et al. Disposition of phenytoin in critically ill trauma patients. *Clin Pharm* 1987; 6:881-887.
56. Boucher BA, Rodman JH, Jaresko GS, et al. Phenytoin pharmacokinetics in critically ill trauma patients. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44:675-683.
57. Ludden M. Thomas, Allen. John, et al. Individualization of phenytoin dosage regimens. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 21, 3:287-293, 1976.

58. Giancarlo GM, Venkatakrishnan K, Granada BW, et al. Relative contributions of CYP2C9 and 2C19 to phenytoin 4-hydroxylation in vitro: inhibition by sulfaphenazole, omeprazole and ticlopidine. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57:31-36.
59. Ensom MH, Chang TK, Patel P. Pharmacogenetics: the therapeutic drug monitoring of the future? *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:783-202.
60. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2CP polymorphisms: a comprehensive review of the in vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002; 12:251-263.