



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Modelo PK/PD para la administración de Fenitoína

Tesis

Que para obtener el título de:

Licenciada en Farmacia

P r e s e n t a:

Jessica Nayely Fernández Hernández

ASESOR :

L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez

Cuatitlán Izcalli, Estado de México, 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Índice

1	Introducción	6
1.	Generalidades	8
1.1	Fenitoína	8
1.2	Farmacocinética	9
1.3	Farmacodinamia	11
1.3.1	Absorción	12
1.3.2	Distribución	12
1.3.3	Metabolismo	12
1.3.4	Eliminación	13
1.4	Dosis	13
1.5	Administración	14
1.6	Interacciones farmacológicas	14
1.7	Efectos Adversos	16
1.8	Efectos Toxicológicos	16
1.9	Monitorización terapéutica	17
1.9.1	Métodos de cuantificación de Fenitoína en sangre	19
1.10	Ajuste de Dosis por hipoalbuminemia	20
1.11	Modelo PK/PD	21
2	Objetivo	22
3	Resultados	22
4	Análisis de resultados	29
4.1	Alcances del modelo	37
5	Conclusiones	37
6	Prospectivas	37
	Referencias	38

Índice de tablas

Tabla 1 Parámetros Farmacocinéticos de la Fenitoína.....	10
Tabla 2. Efectos Farmacogenómicos de la Fenitoína.....	15
Tabla 3. Relación entre toxicidad y concentraciones plasmáticas de Fenitoína.....	17
Tabla 4. Modelo PK/PD para Fenitoína.....	25
Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos calculados para individuos sanos y con hipoalbuminemia.....	26
Tabla 6 Posibles interacciones farmacológicas con Fenitoína.....	28
Tabla 7. Basado en Valores Promedio de Km y Vmáx en otras poblaciones adultas	36

Índice de gráficos y figuras

Figura 1. Estructura química de la Fenitoína.....	8
Figura 2. Esquema simplificado del mecanismo de acción de los principales fármacos antiepilépticos en la sinapsis neuronal.....	11
Figura 3. Conversión de fenitoína al metabolito p-hidroxifenitoína.....	13
Figura 4. Basado en el algoritmo para establecer el valor potencial de la monitorización.....	18
Gráfico 1. Logaritmo natural de la Concentración de Fenitoína calculada de acuerdo con la orden cinética correspondiente versus tiempo.....	27
Gráfico 2. Regresión lineal de la concentración calculada de Fenitoína versus tiempo....	27

Abreviaturas

ADME. Absorción Distribución Metabolismo Eliminación

AUC. Área bajo la curva

Cl. Depuración

C_{máx}. Concentración plasmática máxima

CME. Concentración Máxima Efectiva

C_{mE}. Concentración Mínima Efectiva

CMI. Concentración Mínima inhibitoria

C_{min}. Concentración Mínima

C_p. Concentración Plasmática

C_{ss}. Concentración plasmática en el estado estacionario

CYP. Citocromo P-

IBW. Ideal Body Weight

IV. Intravascular

K_m. Constante Metabólica

LCR. Líquido Cefalorraquídeo

Ln. Logaritmo Natural

MT. Margen Terapéutico

PK/PD. Farmacocinético-Farmacodinámico

SNC. Sistema Nervioso Central

UP. Unión a Proteínas

V_d. Volumen de Distribución

V_m. Capacidad Metabólica

V_{máx}. Velocidad Máxima

1 Introducción

La farmacocinética (PK) es un estudio de una relación entre el tiempo y concentración del fármaco, mientras que la farmacodinamia (PD) estudia las respuestas farmacológicas. Por lo tanto, el modelo PK/PD es el análisis entre la relación de la farmacocinética y farmacodinámica (PD), es decir, estos modelos crean un puente entre el curso temporal de las concentraciones de fármacos en el organismo, evaluada por la farmacocinética y la intensidad de la respuesta farmacológica observada, cuantificada por la farmacodinamia (PD). Esta relación se establece mediante modelos matemáticos que permiten la estimación de parámetros farmacocinéticos permitiendo así dar seguimiento farmacocinético para la individualización posológica de la terapia farmacológica de un paciente. (Hocht, 2006).

La epilepsia es una enfermedad crónica originada en la sustancia gris cerebral, esta enfermedad es más común en niños y aún no existe un medicamento ideal para el tratamiento de esta. Es un conjunto de trastornos neurológicos crónicos que tienen en común la existencia de episodios repentinos y transitorios de descargas anormales y sincrónicas de un punto del SNC con o sin pérdida de la conciencia. Estos fenómenos se conocen con el nombre de crisis o comicios y pueden ser de origen motor, sensitivo, autonómico o psíquico. Esta enfermedad se caracteriza por una súbita despolarización paroxística con movimientos desviados de Na^+ , Ca^{++} , K^+ y Cl^- ; en una población de neuronas inestables (M.Valsecia).

Dado que esta enfermedad no tiene cura y solo se lleva un control a través de medicamentos, es de gran importancia que se vigile la respuesta terapéutica por lo que adecuar la monitorización farmacocinética de los antiepilépticos tiene como objetivo principal la optimización del tratamiento a partir del estudio de las concentraciones del fármaco en las matrices biológicas. La individualización de la posología no es tarea fácil, debido a la presencia de factores como: a) la amplia variabilidad farmacocinética interindividual de los fármacos antiepilépticos; b) el empleo de estos fármacos como profilaxis para el control de las crisis epilépticas a largo plazo, y c) no haber definido ninguna relación entre la eficacia y algún marcador biológico que ayude a la toma de decisiones (Johannessen, 2003).

Los estudios de antiepilépticos realizados en niños muestran un comportamiento farmacocinético diferente respecto al observado en adultos. El aclaramiento plasmático y el volumen aparente de distribución se ven, generalmente, aumentados en la población

pediátrica. Además, presentan una mayor variabilidad farmacocinética interindividual y enfermedades convulsivas más resistentes al tratamiento farmacológico. En pacientes con insuficiencia renal o hepática que tomen antiepilépticos cuya principal vía de eliminación esté alterada será recomendable la determinación de sus concentraciones plasmáticas para conseguir tratamientos seguros y eficaces (Lacerda, 2006).

La fenitoína es una hidantoína que se utiliza por vía oral y parenteral como anticonvulsivo. Se prescribe en el tratamiento profiláctico de las convulsiones tónico-clónicas y crisis parciales con sintomatología compleja. La fenitoína se puede utilizar solo o en combinación con otros fármacos anticonvulsivantes como el fenobarbital.

El manejo clínico de la fenitoína es más complicado que el de otros anticonvulsivantes debido a que posee una farmacocinética no lineal, se une en gran medida a las proteínas del plasma y muestra una alta variabilidad interindividual en su biodisponibilidad (IQB, 2014).

El modelo PK/PD en la investigación clínica podría contribuir en el desarrollo del fármaco y en la práctica clínica en varios aspectos, entre ellos la evaluación de la eficacia y seguridad de los medicamentos, mayor información durante el proceso del desarrollo y permitir además una identificación de los factores de variabilidad de la respuesta farmacológica, para determinar los requerimientos óptimos del fármaco y dosis en cada paciente (Hocht, 2006).

1. Generalidades

1.1 Fenitoína

La fenitoína (PHT), químicamente denominada 5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona, es de naturaleza ácida, con un pKa de 9,2, soluble en agua (14 mg/l), un factor de sal sódica de 0,92, y una cinética de absorción saturable no lineal de orden cero (50 mg/h).

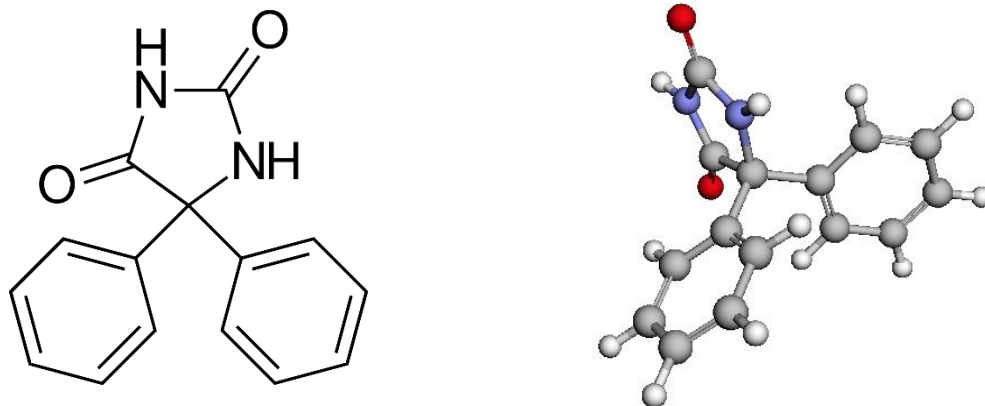


Figura 1. Estructura química de la Fenitoína

Este fármaco es de estrecho margen terapéutico (MT), debido a que su concentración mínima efectiva (CmE) es de 10 mg/L y su concentración máxima efectiva (CME) es de 20 mg/L. Su índice terapéutico es de 2 mg/L, el cual se obtiene al hacer la relación CME/CmE. Por lo tanto, niveles por debajo de la concentración mínima aumenta el riesgo de convulsiones; mientras que los niveles superiores a la concentración máxima predisponen a la generación de toxicidad. (ELSEVIER , 2011).

La fenitoína está indicada para tratar las crisis epilépticas, las crisis parciales complejas y para prevenir y tratar las crisis durante o después de la neurocirugía. La fenitoína inyectable y la fosfenitoína, que es la formulación profármaco de éster de fosfato de fenitoína, están indicadas para tratar el estado epiléptico tónico-clónico, y para la prevención y el tratamiento de las convulsiones.

La fenitoína es un anticonvulsivo con un índice terapéutico estrecho. Aunque el rango terapéutico recomendado se cita entre 10-20 mg/L, las diferencias en los niveles de albúmina, la genética, las comorbilidades y la composición corporal pueden dificultar el logro de una dosis ideal de fenitoína. (Drugbank, 2020).

1.2 Farmacocinética

La fenitoína se administra por vía oral y parenteral. En ambas formas, la fenitoína se puede presentar como ácido o como sal sódica, debiéndose tener en cuenta que la sal sódica contiene un 8% de fármaco inactivo, de modo que al pasar del uno al otro hay que reajustar la dosis. Si al pasar de la sal sódica al ácido no se redujera la dosis en un 8% podría producirse toxicidad. Las formulaciones de fenitoína son, por lo general, biodisponibles en un 90-100%, si bien la absorción varía según las diferentes formulaciones. En general la absorción es lenta debido a la baja solubilidad de la fenitoína. Las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan a las 1.5 a 6 horas con las formulaciones "normales" mientras que, en las formulaciones retardadas, el pico se alcanza a las 12 horas. La fenitoína se une extensamente a las proteínas del plasma (90-95%) aunque este porcentaje puede ser menor en los pacientes con hipoproteïnemia o en los sujetos con insuficiencia renal.

La fenitoína atraviesa la barrera hematoencefálica y se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la saliva, el semen, la bilis y los fluidos gastrointestinales. Las concentraciones del fármaco en el cerebro y en el LCR son idénticas a las concentraciones en sangre a los 10-20 minutos de una dosis intravenosa. El volumen de distribución de la fenitoína en condiciones de equilibrio es de aproximadamente 0.75 L/Kg. Los neonatos y los prematuros muestran un volumen de distribución algo mayor.

La fenitoína atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. En las mujeres embarazadas, las concentraciones fetales de fenitoína son idénticas a las de la madre.

En los pacientes con insuficiencia hepática, al aumento de la bilirrubina en la sangre puede desplazar a la fenitoína de su unión a las proteínas, lo que genera aumento de la proporción de fármaco libre. En otras condiciones de hipoalbuminemia (quemados, síndrome nefrótico, malnutrición, etc.) también puede hacer un exceso de fenitoína libre.

El metabolismo de la fenitoína presenta una elevada variabilidad. Este fármaco es uno de los pocos que pueden saturar la capacidad metabólica del hígado a concentraciones terapéuticas. Por debajo del punto de saturación, el metabolismo de la fenitoína es lineal, siguiendo un proceso de primer orden. Sin embargo, cuando se alcanza o sobrepasa el punto de saturación, la eliminación de la fenitoína es mucho más lenta y tiene lugar mediante un proceso de orden cero. Por este motivo, la semivida de eliminación de la fenitoína es muy variable y puede oscilar entre las 7 y 42 horas para el mismo paciente y es de 22 horas en promedio, dependiendo de numerosos factores. Por otra parte, pequeños

incrementos en las dosis pueden producir grandes elevaciones de los niveles plasmáticos si se alcanza el punto de saturación.

La capacidad metabólica (V_m) de un adulto es de 6 a 7 mg/kg/día y su constante metabólica (K_m) es de 4 mg/L. (Alvarado, 2020).

Cuando se metaboliza, la fenitoína produce metabolitos inactivos. El aclaramiento de fenitoína es no lineal. A concentraciones séricas más bajas (menos de 10 mg/L), la eliminación se caracteriza por una cinética de primer orden. A medida que aumentan las concentraciones plasmáticas, la cinética cambia gradualmente hacia el orden cero y finalmente alcanza una cinética de orden cero una vez que el sistema está saturado, estas características farmacocinéticas se encuentran resumidas en la tabla 1.

El parámetro de depuración (Cl), relaciona el grado de eliminación con la concentración, 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. (Limon, 2012).

Tabla 1 Parámetros Farmacocinéticos 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 (%)	90-95	
LCR/plasma (%)	10	
Cerebro/plasma (%)	75-150	
Fracción excretada por vía renal (%)	1-5	
Fracción excretada por vía hepática (%)	90-95	
Tiempo vida media (h):	Niños	8-60
	Adultos	12-22
Tiempo para alcanzar estado estacionario (días)	1.5-12.5	
Intervalo terapéutico (mcg/mL)	10-20	

Obtenido de Limón, C. A. (2012). Determinación de los parámetros farmacocinéticos K_m y $V_{máx}$ de la fenitoína en población adulta mexicana.

1.3 Farmacodinamia

La fenitoína a menudo se describe como un bloqueador de canales de sodio no específico y se dirige a casi todos los subtipos de canales de sodio dependientes de voltaje. Más específicamente, la fenitoína previene las convulsiones al inhibir el ciclo de retroalimentación positiva que resulta en la propagación neuronal de potenciales de acción de alta frecuencia. (Drugbank, 2020).

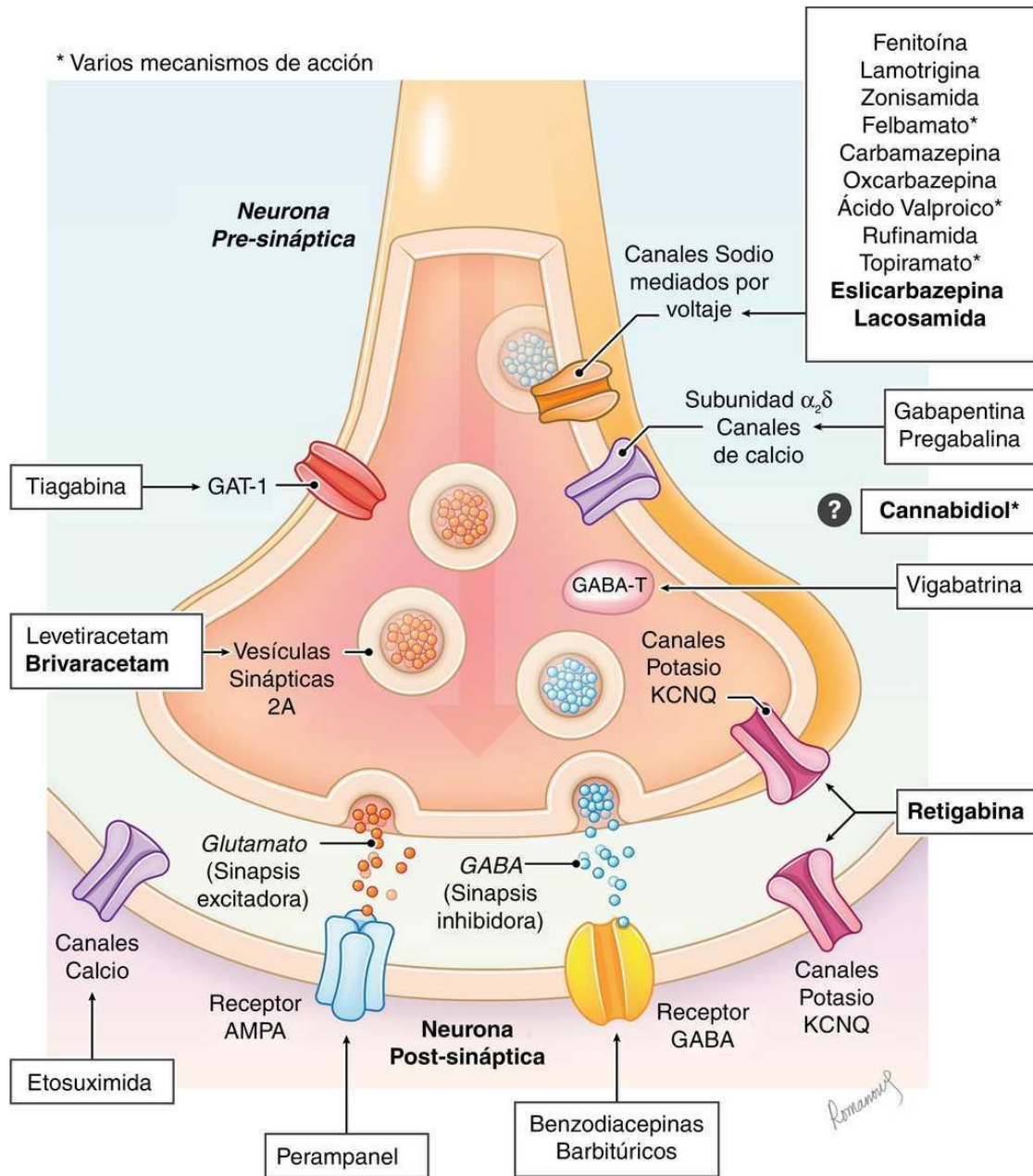


Figura 2. Esquema simplificado del mecanismo de acción de los principales fármacos antiepilépticos en la sinapsis neuronal. Obtenido de Málaga, I. (2019). Nuevos fármacos antiepilépticos en Pediatría. Asociación Española de Pediatría, 415.e1-415.e10.

1.3.1 Absorción

Dado su índice terapéutico estrecho, se recomienda la monitorización terapéutica de medicamentos para ayudar a guiar la dosificación. La fenitoína se absorbe por completo. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente 1.5-3 horas, y 4-12 horas después de la administración de la formulación de liberación inmediata y la formulación de liberación prolongada, respectivamente. Cabe señalar que la absorción puede prolongarse notablemente en situaciones de ingestión aguda. (ELSEVIER , 2011).

1.3.2 Distribución

La fenitoína se une a las proteínas aproximadamente en un 90% (tabla 1).

Aunque la fenitoína está altamente unida a proteínas, solo la fracción no unida puede ejercer un efecto farmacológico.

Pasa al líquido cefalorraquídeo en su proporción no combinada con proteínas (10%); también atraviesa la barrera placentaria para pasar al feto. Pasa también a leche materna, pero en concentración inferior a la del plasma materno (CIMA, 2014).

1.3.3 Metabolismo

La fenitoína se metaboliza ampliamente y primero se transforma en un intermedio reactivo de óxido de areno. Se cree que este intermedio reactivo es responsable de muchos efectos adversos indeseables de la fenitoína, como la hepatotoxicidad. El óxido de areno se metaboliza en un metabolito de hidroxifenitoína o fenitoína dihidrodil, aunque el primero representa aproximadamente el 90% del metabolismo de la fenitoína.

Curiosamente, CYP2C9 y CYP2C19 forman dos estereoisómeros del metabolito de hidroxifenitoína: (R) -p-HPPH y (S) -p-HPPH.

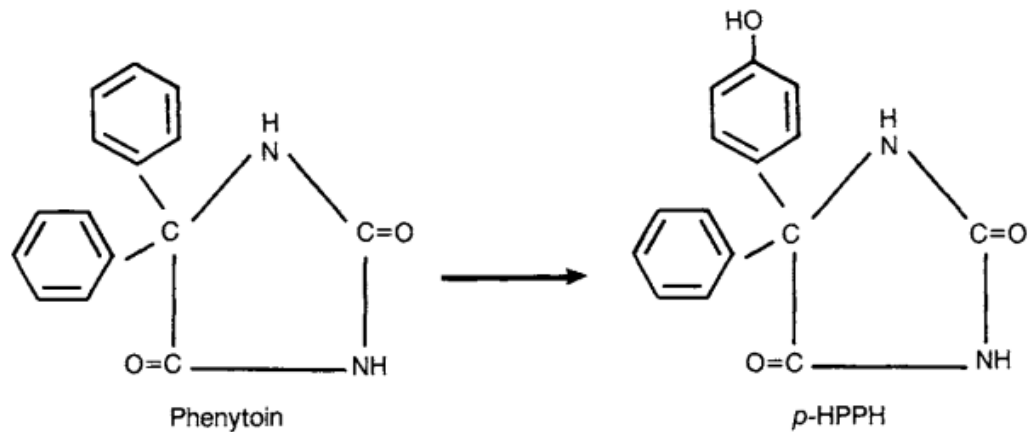


Figura 3. Conversión de fenitoína al metabolito *p*-hidroxifenitoína. Obtenido de Eadi, MJ (1991). Formación de Metabolitos activos de fármacos anticonvulsivos. Farmacocinética clínica. 27-41

Cuando CYP2C19 cataliza la reacción, la proporción de estereoisómeros es aproximadamente 1:1, mientras que cuando CYP2C9 cataliza la reacción, la proporción favorece en gran medida el estereoisómero "S". El metabolito hidroxifenitoína puede ser metabolizado por CYP2C19, CYP3A5, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A7, CYP2B6 y CYP2D6 a un fenitoína-catecol metabolito o someterse a la glucuronidación por UGT1A6, UGT1A9, UGT1A1, UGT1A4 y a un metabolito glucurónico que puede ser eliminada en la orina (Drugbank, 2020).

1.3.4 Eliminación

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 (CIMA, 2014).

1.4 Dosis

De acuerdo con la FDA la dosis de carga corresponde entre 10mg a 15 mg/kg para vía intravenosa y debe administrarse a una velocidad que no exceda los 50 mg/min, seguida de dosis de mantenimiento de 100 mg por vía oral o intravenosa cada 6 a 8 horas para pacientes adultos.

Requiere ajuste en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática según niveles plasmáticos.

Hay aproximadamente un aumento del 8% en el contenido del fármaco con la forma de ácido libre sobre la sal de sodio por lo que puede ser necesario ajustar la dosis y controlar el nivel sérico cuando se cambia entre productos formulados con el ácido libre y productos formulados con la sal de sodio, y viceversa. (MICROMEDEX, 2020).

1.5 Administración

Para la administración intravenosa se debe diluir en solución salina fisiológica, hasta una concentración final no inferior a 5 mg/mL y no debe refrigerarse una vez diluido.

Se debe comenzar la administración inmediatamente después de la dilución, la infusión debe completarse dentro de las primeras 4 horas posterior a la preparación.

Enjuagar el catéter IV con solución salina estéril antes y después de cada administración IV para evitar la irritación venosa local causada por la alcalinidad de la solución. (MICROMEDEX, 2020).

1.6 Interacciones farmacológicas

Debido al estrecho margen terapéutico que tiene la fenitoína, las interacciones farmacológicas y/o fármaco-alimento pudieran alterar la concentración plasmática y por lo tanto comprometer su eficacia. Los efectos de algunos de estos medicamentos están descritos en la tabla 6.

Esta reportado que las interacciones con fenitoína pueden aumentar o disminuir su metabolismo. Existen fármacos que pueden desplazar a la fenitoína de su unión a proteínas, albumina principalmente, generando mayor proporción de fármaco libre y por consecuencia, toxicidad.

La fenitoína es inductora de su propio metabolismo y es inductor enzimático de diversos fármacos disminuyendo su concentración plasmática y su semivida por ejemplo; topiramato, carbamazepina, fenobarbital, tracolimus, warfarina y tamoxifeno.

El aclaramiento de la fenitoína puede ser reducido por los fármacos o productos naturales que inhiben las enzimas microsomales del hígado, en particular las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19.

Algunos de los fármacos que inhiben estas enzimas mediante la inhibición de la **CYP2C9** son la amiodarona, el cloramfenicol, la cimetidina, el clopidogrel, el fluconazol, la fluoxetina, la fluvastatina, la fluvoxamina, la isoniazida, el ketoconazol, el metronidazol, el modafinilo, el omeprazol, la ranitidina, el ritonavir, la sertralina, las sulfonamidas, el trimetoprim, y el zafirlukast.

Entre los inhibidores del **CYP2C19** se encuentran el fluconazol, la fluoxetina, la fluvoxamina, la fluvastatina, la isonizada, el ketoconazol, el modafinilo, el omeprazol, la oxcarbazepina, la sertralina, la lidocaína y el topiramato. En los pacientes que reciban estos fármacos concomitantemente con la fenitoína puede que sea necesario un reajuste de las dosis. (Drugbank, 2020).

Tabla 2. Efectos Farmacogenómicos de la Fenitoína

GEN / Enzima	ALELO	TIPO	DESCRIPCIÓN
CYP450 2C9	CYP2C9*3	EFEECTO estudiado directamente	Los pacientes con este genotipo tienen un metabolismo reducido de la fenitoína
Antígeno de histocompatibilidad HLA clase I, cadena alfa B-15	HLA-B*15:02	RAM. Estudiado directamente	La presencia de este genotipo en HLA-B se asocia con un mayor riesgo de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica cuando se trata con fenitoína.
CYP450 2C19	CYP2C19 *2A y 2B	RAM inferida basada en la similitud de alelos	Mal metabolizador de fármacos, riesgo de toxicidad por fármacos.
CYP450 2C19	CYP2C19 *3 al 7	RAM inferida basada en la similitud de alelos	Mal metabolizador de fármacos, riesgo de toxicidad por fármacos.
CYP450 2C9	CYP2C9 * 2 al 5	RAM inferida basada en la similitud de alelos	Mal metabolizador de fármacos, riesgo de toxicidad por fármacos. Considerar una dosis más baja
CYP450 2C9	CYP2C9 * 6, 15, 25 y 35	EFEECTO inferido basado en la similitud de alelos	Metabolizador deficiente del fármaco requiere de dosis más bajas

Basado en Efectos farmacogenómicos/RAM. Fenitoína. DRUGBANK (2020).

1.7 Efectos Adversos

Los efectos adversos de la mayoría de los fármacos antiepilépticos pueden ser divididos en dos grupos: efectos dosis-relacionados, que son relativamente benignos y frecuentes, y efectos idiosincrásicos, que son relativamente raros y graves.

- Efectos relacionados a la dosis

Los efectos agudos son observados con niveles por encima del terapéutico y, frecuentemente, se caracterizan por disfunción de los sistemas ocular y cerebro vestibular. Nistagmo y ataxia aparecen generalmente con un nivel sérico alrededor de 30 µg/mL; disartria, letargia y alteraciones mentales, en niveles de 30 a 40 µg/mL. Estupor se produce con niveles séricos de 40 a 60 µg/mL. (Alvarado, 2020).

Un tratamiento más prolongado con dosis elevadas puede llevar a encefalopatía irreversible, caracterizada por déficit de la función mental y del ánimo.

Alteraciones cardíacas (bradicardia y bloqueo en la conducción atrioventricular) ocurren cuando la velocidad de infusión de 50 mg/min es sobrepasada.

- Efectos idiosincrásicos

La reacción de hipersensibilidad ocurre entre dos y 12 semanas del uso del fármaco, siendo la manifestación más frecuente el rash cutáneo.

Otras manifestaciones más raras de hipersensibilidad pueden surgir, como el síndrome de Stevens-Johnson y bronquitis. (Tratamiento farmacológico de las Epilepsias, 2014).

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.

1.8 Efectos Toxicológicos

La intoxicación con fenitoína inicialmente afecta la función cerebelosa y vestibular, y al aumentar la concentración resulta afectada la función cerebral; los niveles entre 20 y 40 mcg/mL generan una intoxicación leve con síntomas como mareo, visión borrosa, ataxia, letargo, náuseas y vomito, niveles por arriba de este rango producen

alucinaciones, psicosis, depresión general del SNC y disminución de reflejos. (J. L. Calderón, 2001).

Tabla 3. Relación entre toxicidad y concentraciones plasmáticas de Fenitoína

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

Actualmente se desconoce la dosis letal en niños, mientras que en adultos se estima ente 2 y 5 g, presentándose síntomas como nistagmo, ataxia, temblor, letargo, tartamudeo, náuseas y vomito. En esta condición se puede entrar en estado de coma e hipotensión y la muerte se debe a depresión respiratoria y circulatoria. (Borofsky L.G., 1972).

1.9 Monitorización terapéutica

La ventana terapéutica de un fármaco refleja el rango de concentraciones que provee eficacia sin toxicidad inaceptable. Los fármacos de estrecho margen terapéutico tienen una ventana terapéutica estrecha, por lo tanto, las dosis deben manejarse cuidadosamente, así como realizar el monitoreo de sus concentraciones riguroso.

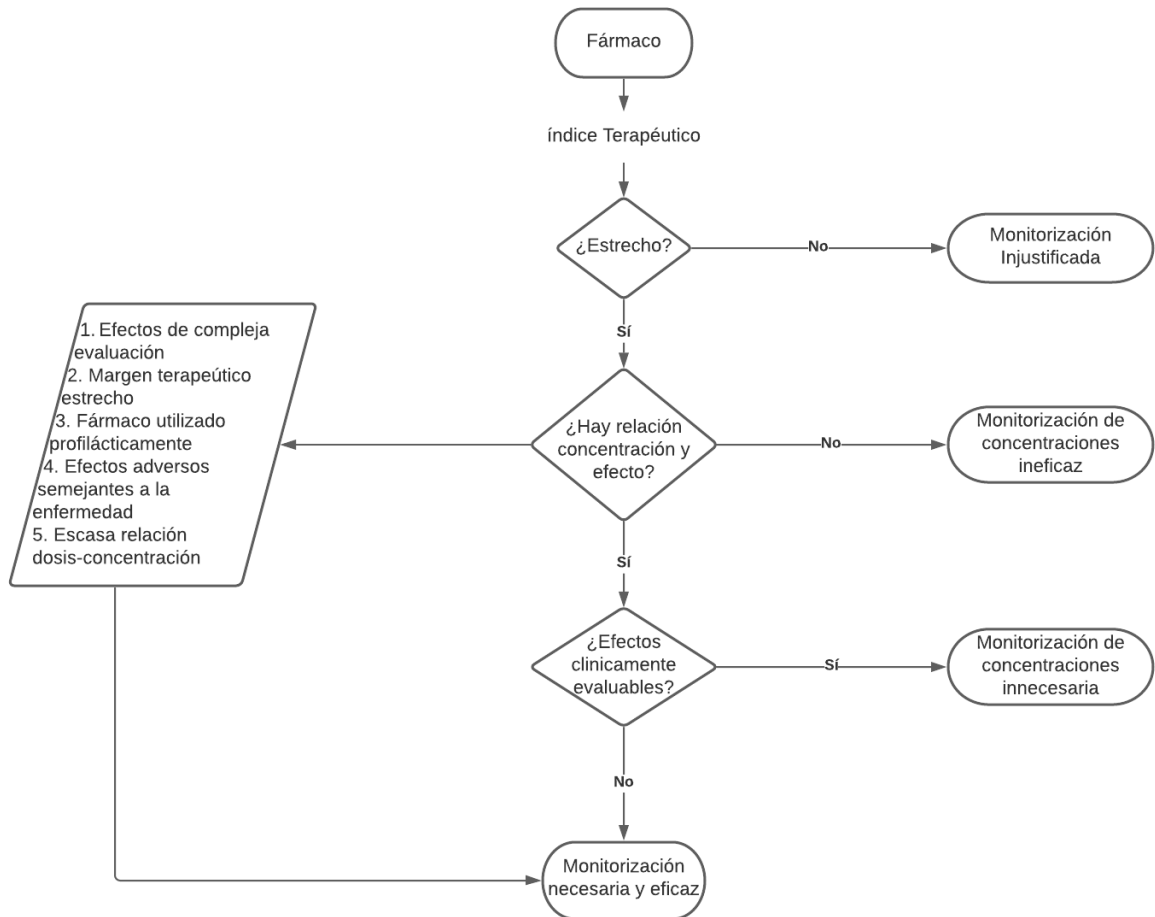


Figura 4. Basado en el algoritmo para establecer el valor potencial de la monitorización. Obtenido de Calvo, MV, García, MJ, Martínez, J. y Fernández, MM 2.12. Farmacocinética clínica en Farmacia Hospitalaria 2002.

Algunas crisis epilépticas frecuentes pueden deberse tanto a ineficacia como a toxicidad del tratamiento, los anticonvulsivantes más utilizados presentan un margen terapéutico estrecho.

Los antiepilépticos que tienen una relación dosis-nivel sérico más pobre son la fenitoína y el valproato, por los siguientes motivos: su cinética dosis dependiente dificulta la predicción de los niveles alcanzados, al no variar éstos en proporción a los cambios de la dosis administrada; sufren interacciones que pueden afectar simultáneamente a varios procesos farmacocinéticos (unión a proteínas y biotransformación); tienen un alto grado de unión a las proteínas séricas, que aumenta la posibilidad de un desplazamiento de su unión a proteínas con el consecuente aumento de sus concentraciones libres. (Romero, 2005).

1.9.1 Métodos de cuantificación de Fenitoína en sangre.

La monitorización terapéutica de niveles séricos es un procedimiento clínico habitual que puede ayudar a la utilización racional de los antiepilépticos.

La monitorización terapéutica de la fenitoína mediante la medición de las concentraciones plasmáticas es a menudo empleada para optimizar la eficacia clínica mientras se evitan los efectos adversos. Esto se logra más comúnmente por medición de las concentraciones plasmáticas de fenitoína total.

Como es lógico el espécimen más usado para monitorizar la fenitoína es el suero sanguíneo.

Los inmunoensayos son técnicas basadas en la utilización de anticuerpos específicos frente a la molécula del fármaco. Los más usados son:

- I) El inmunoanálisis de polarización de fluorescencia (FPIA).
Es el método más utilizado en la actualidad en la rutina de laboratorio de farmacocinética o clínica. Se trata de un inmunoensayo homogéneo de tipo competitivo, en el cual la fenitoína está marcada con un compuesto fluorescente (fluorocromo). Se basa en la medida del grado de polarización de un haz de luz por las moléculas del fármaco marcado con el fluorocromo unido al anticuerpo específico. Así el complejo fenitoína fluorescente-anticuerpo polariza la luz, emitiendo un haz fluorescente que es detectado. Existe una relación inversa entre la concentración de fenitoína del espécimen y la señal fluorescente.

- II) El enzimoimmunoensayo homogéneo conocido como EMIT (enzyme mediated immunoassay technique).
En el EMIT la fenitoína se marca con un enzima como puede ser la fosfatasa alcalina. Cuando el anticuerpo se une al fármaco marcado con la enzima disminuye la actividad enzimática, al bloquearse el acceso del sustrato al sitio catalítico del enzima. La fenitoína de la muestra problema compete con la marcada enzimáticamente por su unión al anticuerpo, de modo que existe una relación directa entre la actividad enzimática medida y la concentración de fármaco problema.

III) El radioinmunoensayo (RIA).

Con el RIA se emplea fenitoína marcada isotópicamente, de modo que se establece una competición entre la fenitoína del espécimen y la radiactiva por la unión al anticuerpo específico. Se efectúa un lavado para eliminar el fármaco radiactivo no ligado al anticuerpo y se mide la radiactividad resultante, que se relaciona con la concentración de fenitoína problema de modo inverso. (J.L. Martín-Calderón, 2020).

1.10 Ajuste de Dosis por hipoalbuminemia

Debido a que la fenitoína está altamente unida a proteínas y solo el fármaco no unido es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica para ejercer su efecto farmacológico, los niveles de fenitoína no unidos (libres) pueden ser más relevantes clínicamente que los niveles totales para maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad.

Los niveles de fenitoína libre pueden medirse mediante un ensayo de laboratorio, pero este método puede no estar disponible en el sitio en todas las instituciones, o el tiempo de respuesta para un resultado puede ser tan largo que limite su utilidad clínica. La ecuación Winter-Tozer fue desarrollada para ayudar a los médicos a estimar una concentración de fenitoína libre basada en un nivel total de fenitoína y un nivel de albúmina sérica.

La ecuación original de Winter-Tozer se desarrolló en pacientes con epilepsia suponiendo una albúmina sérica normal de 4,4 g/dL y una fracción libre del 10%. (Anderson, 1997).

$$\text{Conc. Fenitoína Corregida} = \frac{\text{Conc. Fenitoína medida } \left(\frac{\text{mcg}}{\text{mL}}\right)}{\frac{\text{Albúmina } \left(\frac{\text{g}}{\text{dL}}\right)}{4.4} * 0.9 + 0.1}$$

1.11 Modelo PK/PD

Los principios farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK/PD) fueron descritos por primera vez por Eagle en los años cuarenta y cincuenta del pasado siglo, tras evaluar los resultados obtenidos en modelos animales de roedores. Identificó el patrón dependiente del tiempo de la actividad bactericida de la penicilina y el patrón dependiente de la concentración de la estreptomina y la bacitracina, así como un patrón mixto para las tetraciclinas. En las décadas de los ochenta y los noventa los experimentos en modelos de roedores del Dr. William Craig y otros grupos redescubrieron los conceptos PK/PD (Craig, 1998).

La farmacocinética (PK) estudia la evolución de las concentraciones de los fármacos y sus metabolitos en los diferentes fluidos y tejidos del organismo a lo largo del tiempo, así como las relaciones matemáticas entre el régimen de dosificación y las concentraciones plasmáticas resultantes.

Entre otros, la PK maneja parámetros como la concentración plasmática máxima (C_{max}), la concentración plasmática en el estado estacionario (C_{ss}), la concentración mínima (C_{min}), el volumen de distribución (V_d) y el área bajo la curva concentración-plasma-tiempo (AUC) (Blasco, 2015).

En cuanto a los parámetros farmacodinámicos, debe establecerse como un índice de eficacia, por ejemplo en los antibióticos, la farmacodinamia cuantifica la actividad de un agente antimicrobiano, que está condicionada por las concentraciones que se alcanzan en el lugar de acción, dependientes del comportamiento PK, y de la sensibilidad del microorganismo al antibiótico, expresada como concentración mínima inhibitoria (CMI), sin embargo, este valor dependerá de las características intrínsecas del fármaco que se desea estudiar.

Por lo tanto, un análisis PK/PD es de utilidad para diseñar regímenes de dosificación con el fin de obtener mayor efectividad, considerando las características del fármaco y el individuo, así como de las variables que pudiera afectarlas como es el daño renal, hepático u obesidad.

2 Objetivo

Objetivo General:

Realizar un modelo PK/PD para fenitoína mediante la revisión bibliográfica de parámetros farmacocinéticos para ofrecer una propuesta en el ajuste de dosis de dicho fármaco.

3 Resultados

A. Cálculo del peso ideal

Se utilizó la fórmula de Devine (fórmula 1) para realizar el cálculo con valores hipotéticos de una persona sin sobrepeso y una persona con sobrepeso para determinar el ajuste correspondiente.

Fórmula 1. Fórmula para el cálculo del peso ideal de Devine.

$$\text{Masculino IBW} = 50 + (2.3 * \text{pulgadas arriba de 5 pies})$$

$$\text{Femenino IBW} = 45.5 + (2.3 * \text{pulgadas arriba de 5 pies})$$

Para un masculino de 30 años con peso de 70Kg y talla de 170cm el cálculo se realizó de la siguiente forma (ecuación 1).

$$\text{Ecuación 1.} \quad \text{IBW} = 50 + (2.3 * 7) = 66.1$$

Posteriormente, este resultado se relaciona con el peso actual del paciente y se obtiene en porcentaje (ecuación 2).

$$\text{Ecuación 2.} \quad \% \text{IBW} = \frac{70\text{Kg}}{66.1\text{Kg}} * 100 = 105.9\%$$

Solo si el porcentaje obtenido es mayor a 140% para casos en los que se presente obesidad, es necesario realizar un ajuste de acuerdo con la siguiente formula (fórmula 1.1).

$$\text{Fórmula 1.1} \quad \text{IBWajustado} = \text{IBW} + 0.4 * (\text{Peso Actual} - \text{IBW})$$

B. Parámetros Farmacocinéticos.

Debido a las características del fármaco nos interesa saber los siguientes parámetros farmacocinéticos: el tiempo de vida media (t1/2), volumen de distribución (Vd) y Depuración

(Cl) no son constantes ya que dependen de la concentración plasmática, por lo que es necesario calcularlos.

a. Volumen de distribución teórico

Para determinar este valor es necesario contar con los niveles séricos de Fenitoína (Cp).

Fórmula 2.
$$Vd = \frac{Dosis (mg)}{Peso Real(Kg) * Cp(\frac{mg}{L})}$$

Volumen de distribución para Fenitoína

Fórmula 3.
$$Vd_{Fenitoína} = Vd * Peso Ajustado(Kg)$$

b. Concentración Plasmática corregida

Dado que la mayoría de los anticonvulsivantes son ácidos o moléculas neutras, están totalmente unidos a la Albúmina sérica por lo que una deficiencia de esta proteína aumentaría la concentración de fármaco libre en el organismo, desencadenando toxicidad.

Para determinar este ajuste es necesario contar con los niveles séricos de Albúmina, debe calcularse solo si el valor de albúmina se encuentra por debajo de los niveles normales (Hipoalbuminemia).

Fórmula 4.
$$Conc. Fenitoína Corregida = \frac{Conc. Fenitoína medida (\frac{mcg}{mL})}{\frac{Albúmina (\frac{g}{dL})}{4.4} * 0.9 + 0.1}$$

c. Depuración de Fenitoína

Si la albúmina se encuentra en valores normales, se toma el valor de la concentración plasmática de fenitoína medida y de no ser así, se toma el valor de la concentración plasmática de fenitoína ajustada.

Fórmula 5.
$$Cl_{Fenitoína} = \frac{Vmáx}{Km + Cp}$$

d. Tiempo de Vida media

Fórmula 6.
$$t_{1/2} = \frac{0.693 * Vd}{Vmáx} * (Km + Cp)$$

C. Cálculo de Dosis (Ro) para alcanzar la concentración plasmática deseada (15mg/L)

Fórmula 7.
$$Ro = \frac{Vmáx * Cp}{Km + Cp}$$

D. Cálculo Dosis de Mantenimiento

Se utiliza el volumen de distribución teórico (Vd), el peso ajustado por la fórmula de Devine y la concentración plasmática (Cp) (si los niveles de albúmina son normales).

Fórmula 8.
$$Dosis = (Vd * Peso\ ajustado) * (15 - Cp)$$

E. Cálculo del valor PK/PD

Se considera la concentración en el estado estacionario (Css) como factor farmacocinético (PK). Como factor farmacodinámico (PD); la ventana terapéutica, la cual se obtiene a partir de la concentración mínima efectiva (CmE) y la concentración máxima efectiva (CME); 10mg/L y 20mg/L respectivamente, por lo que la ventana terapéutica resulta un valor de 10mg/L.

Fórmula 9.
$$PK/PD = \frac{Concentración\ en\ el\ estado\ estacionario\ (Css)}{Ventana\ Terapéutica}$$

Tabla 4 Modelo PK/PD para Fenitoína

DATOS DEL PACIENTE	
Edad	30
Género	M
Talla (m)	1.7
Talla (in)	7
Peso (Kg)	70
Cr (mg/dL)	0.9
Albúmina (g/dL)	4.5
Dosis (mg/24h)	350
Ventana terapéutica	10
Cp niveles séricos (mg/L)	11
Vd teórico (L/Kg)	0.45454545

IBW (Kg)	%IBW (<140)	IBW ajustado (Kg)	
66.1	105.9002	66.1	
Co (mg/L)	Vmax (mg/día)	Km (mg/L)	
11.64902	500	4	
Cp ajustada (mg/L)	Fenitoína libre (mg/L)	Vd Fenitoína (L)	
11.95062	1.195062	30.04545455	
Cl Fenitoína (L/día)	Cl Fenitoína (L/h)	Cl Fenitoína (L/min)	Clh Fenitoína (L/min)
23.33333	0.972222	0.016203704	0.024306
t1/2 (h)	Ke (h ⁻¹)		
0.624645	1.109666		
Css (mg/L)	Ro (mg)	Dosis Mantenimiento (mg)	PK/PD
9.333333	366.6667	120.1818182	0.933333

Debido a que en el escrito no se puede colocar una hoja dinámica que permita la interacción y disposición del modelo, se coloca el link del archivo en excel. Donde se puede consultar y hacer las modificaciones de acuerdo al ajuste que se requiera.

Modelo PK/PD disponible en:

<https://1drv.ms/x/s!AsfVfaPPfOXbuheKJ7whj9FAbWL8?e=WMOypH>

Para la realización del modelo se utilizó Microsoft Excel en donde se colocaron los datos hipotéticos de un paciente masculino sano (tabla 3), es decir, sin factores que pudieran alterar la cinética del fármaco como es la edad, falla hepática u obesidad, con una dosis de mantenimiento calculada a partir de la dosis ponderal de 5mg/Kg/día, también se colocaron datos obtenidos de la literatura como son la concentración plasmática, $V_{m\acute{a}x}$ y K_m (Limon, 2012) ya que no se cuenta con datos propios para obtener esos valores.

De acuerdo con los datos obtenidos, se tabuló y graficó posteriormente, las concentraciones de fenitoína para 24 horas, a partir de las ecuaciones para cinética no lineal, orden 0 y orden 1 (gráfico 1). También se obtuvo la regresión lineal de estas concentraciones (gráfico 2).

Fórmula 10. Orden 0.
$$C_p = C_p^0 - K_e * t$$

Fórmula 11. Orden 1.
$$\ln C_p = \ln C_p^0 - \frac{K_e}{2.303} * t$$

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos calculados para individuos sanos y con hipoalbuminemia.

	NORMAL	HIPOALBUMINEMIA
Edad (años)	30	70
Peso (Kg)	70	70
Albúmina (mg/dL)	4.5	2.5
$V_{m\acute{a}x}$ (mg/día)	565	400
K_m (mg/L)	9.7	7
Dosis (5mg/Kg)	350	350
C_p (mg/L)	11	11
Tiempo para llegar $V_{m\acute{a}x}$ (h)	10	>24
$T_{1/2}$ (h)	0.76	0.72
Cl Fenitoína (L/h)	0.7	0.51
C_{ss} (mg/L)	15	49
PK/PD	1.5	4.9

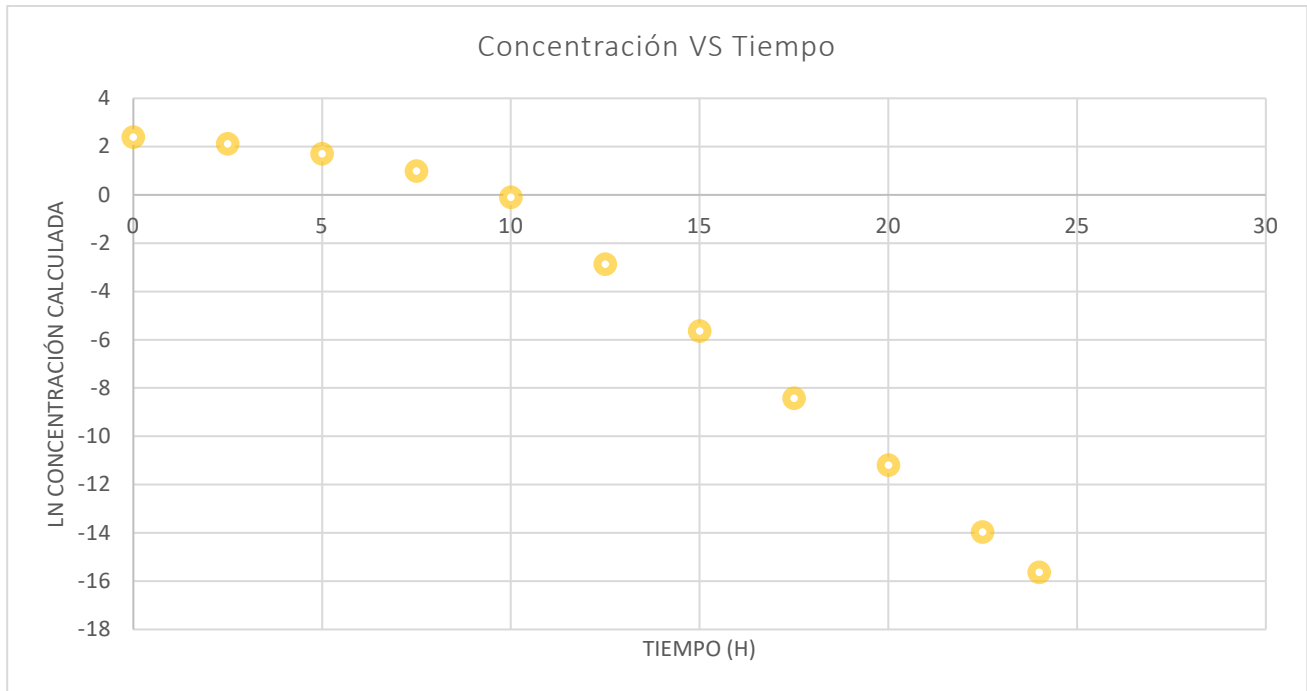


Gráfico 1. Logaritmo natural de la Concentración de Fenitoína calculada de acuerdo con la orden cinética correspondiente versus tiempo.

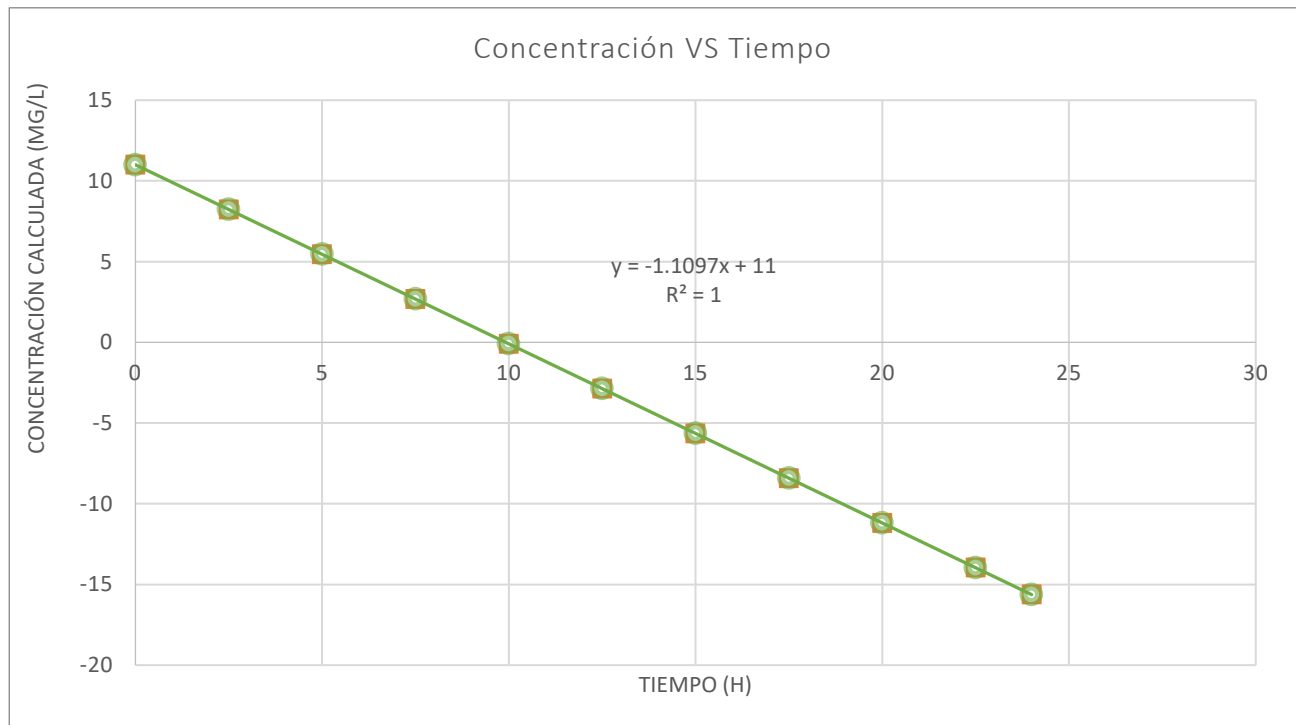

















Gráfico 2. Regresión lineal de la concentración calculada de Fenitoína versus tiempo.

Debido a que la fenitoína muestra múltiples interacciones fármaco-fármaco, a continuación, en la tabla 6, se enlistan las principales interacciones farmacológicas encontradas en la base de datos MICROMEDEX que presentan una severidad alta y moderada.

Tabla 6. Posibles interacciones farmacológicas con Fenitoína.

FÁRMACOS	SEVERIDAD	INFORMACIÓN	EFECTO
CARBAMACEPINA		↓ UP plasmáticas	↑Cp de Fenitoína
FENOBARBITAL		↑ metabolismo hepático	Variable sobre Fenitoína
VALPROATO		↓ metabolismo hepático, ↓ UP plasmáticas	↑↓Cp de Fenitoína
CLONAZEPAM, LAMOTRIGINA, OXCARAZEPINA, TIAGABINA		↑ metabolismo hepático	↓Cp de Fenitoína
METOXISUMIDA, TOPIRAMATO, FELBAMATO		↓ metabolismo hepático	↑Cp de Fenitoína
CLORANFENICOL, DICUMAROL, CIMETIDINA		↓ metabolismo hepático	↑Cp de Fenitoína
TEOFILINA		↑ metabolismo hepático	↓Cp de Fenitoína
WARFARINA		↑o↓ metabolismo hepático, ↓unión de Warfarina a PP	Variable sobre Fenitoína
ANTICONCEPTIVOS ORALES		Fenitoína ↑ degradación de estrógenos	Fenitoína ↓ eficacia de anticonceptivos orales
SALICILATOS E IBUPROFENO		↓ UP plasmáticas	↑Cp de Fenitoína libre
BUSULFAN, PACLITAXEL, TENIPOSIDO		↓ metabolismo hepático	↑Cp de Fenitoína
BLEOMICINA, CISPLATINO		↑↑ metabolismo hepático	↓↓Cp de Fenitoína
METROTEXATO		↑ metabolismo hepático, ↓ UP de Metrotexato	↓Cp de Fenitoína
VITAMINA B9		↓Metabolismo de Ácido Fólico, ↑ metabolismo hepático de Fenitoína	↓Control de convulsiones, ↓Cp de Fenitoína
OMEPRAZOL, CIMETIDINA, DISULFIRAM, ISONIAZIDA		↓ metabolismo hepático de Fenitoína	↑Cp de Fenitoína

4 Análisis de resultados

Se hizo una revisión bibliográfica de artículos encaminados al análisis de las propiedades farmacológicas de la fenitoína, ya sea en ensayos clínicos aleatorizados, bases de datos y literatura con el fin de aplicar estos datos para elaborar una propuesta de un modelo PK/PD mediante cálculos biofarmacéuticos.

Se encontró que la fenitoína es un fármaco con un margen terapéutico muy estrecho (2mg/L) por lo que cualquier factor del individuo, o ajeno a él como puede ser una preparación incorrecta del medicamento o una administración muy rápida, pudieran alterar su proceso farmacocinético cayendo en una ineficacia terapéutica o toxicidad, debido a que la fenitoína se encuentra altamente unido a proteínas y su excreción es mayoritariamente hepática, se pone en manifiesto la necesidad de monitorear las fluctuaciones de la concentración plasmática que pudiera presentar.

Ya que se conocen las características de un modelo PK/PD se enlistan los datos del individuo como es su género, edad, peso, talla y niveles de albumina, los cuales nos darán información acerca de su estado de salud, es decir, si es un paciente geriátrico, pediátrico o adulto, obeso o desnutrido, nos resaltarán limitaciones como alguna falla hepato-renal, y los requerimientos en cuanto a cálculos de dosis.

Los datos del individuo, a excepción de los niveles de albumina, fueron utilizados para calcular la relación que existe entre el peso real y el peso ideal del individuo a través de la ecuación de Devine, la cual evalúa el riesgo de enfermedad con base a la altura y peso. Para pacientes desnutridos o que reciben esteroides o para aquellos que tienen enfermedades crónicas, las ecuaciones de Devine tienden a sobreestimar masa corporal magra (Deryke, 2009); por lo tanto, una sobreestimación de la dosis resultaría en concentraciones plasmáticas fuera de rango, por encima de la concentración máxima efectiva (CME).

Para los datos del fármaco se tiene la concentración plasmática, la ventana terapéutica y dosis utilizada, se conoce también que la fenitoína tiene una cinética no lineal y su eliminación corresponde a una velocidad de orden 1 hasta la saturación y posteriormente a una velocidad de orden 0 como se muestra en el gráfico 1.

A partir de la representación matemática del gráfico 2 se obtienen los valores de m y b de la ecuación de la recta, los cuales representan la concentración plasmática y la constante

de eliminación respectivamente. Estos valores corresponden también, a los calculados por el modelo propuesto.

Ecuación de la recta: $y = b - mx$

Durante la revisión bibliográfica se observó que, debido a las características del fármaco y su farmacocinética, no se pueden establecer el tiempo de vida media, volumen de distribución y depuración como valores constantes ya que son dependientes de la concentración, por lo que se deben determinar aplicando la ecuación de Michaelis-Menten debido a que la fenitoína sigue esta cinética.

Se observó que la capacidad metabólica ($V_{m\acute{a}x}$) en estos ensayos oscilaba entre 400 y 600 mg/día según la dosis utilizada y el manejo de la muestra, así como el valor de su constante (K_m) la cual iba de 3 a 5 mg/L.

Las fórmulas para una cinética no lineal son aplicables para la fenitoína debido a que tiene uno de los procesos del ADME saturable, en este caso el metabolismo y por lo tanto cambios en la dosis no generará cambios proporcionales en su concentración plasmática.

Durante el metabolismo de la fenitoína existe una saturación de los sistemas enzimáticos al aumentar la dosis, por lo tanto, se dice que la capacidad de biotransformación de la fenitoína es limitada, ya que presenta una alta unión a proteínas 90% y la dosis se excreta por vía biliar entonces pertenece al grupo de fármacos con un bajo índice de extracción hepática de acuerdo con la fórmula 12, en donde la capacidad metabólica hepática es el factor determinante de su aclaramiento (Aldirra-Taha, 2020).

Fórmula 12. $CL_h = F * E$

F: Flujo sanguíneo hepático. Aproximadamente 1.5L/min

E: Tasa de extracción hepática que varía entre 0 y 1 (100%). Para fenitoína sería la porción de fármaco libre, en este caso 10% ~ 0.1.

Por lo tanto, para Fenitoína resultaría de la siguiente forma (ecuación 3)

Ecuación 3. $CL_h = 1.5 * 0.1 = 0.15$

Una alta extracción hepática es mayor igual a 0.6, mientras que una extracción hepática baja es menor a 0.3

Estos fármacos no tienen un gran efecto de primer paso y el aclaramiento hepático está influenciado por la unión a proteínas plasmáticas y el aclaramiento intrínseco hepático. En pacientes cirróticos hay una baja concentración de albúmina, lo que hace que aumente mucho la concentración de fármacos con alta unión a ésta. Para evitar toxicidad por sobredosificación se debería determinar la concentración libre para ajustar la pauta posológica (ejemplos de ello son la fenitoína y el valproato) (Casas, 2012).

Antes de realizar un ajuste posológico es necesario el cálculo de los parámetros farmacocinéticos faltantes. Se comenzó por el volumen de distribución teórico, el cual representa el volumen necesario para que en todos los compartimentos exista una concentración igual a la que se encuentra en plasma, este volumen se expresa en litros por unidad de peso corporal.

Este valor se obtuvo a partir de la fórmula 2, como este es uno de los parámetros dosis dependiente se dividió la dosis entre el resultado de multiplicar el peso real y la concentración plasmática medida (ecuación 4)

$$\text{Ecuación 4} \quad Vd_{\text{teórico}} = \frac{350\text{mg}}{(11\text{mg/L} * 70\text{Kg})} = \frac{350\text{mg}}{770\text{ mg/L/Kg}} = 0.4545\text{ L/Kg}$$

Posteriormente se obtuvo la concentración plasmática ajustada de acuerdo con la ecuación de Winter-Tozer (fórmula 4) y se consideró solo si los niveles de albúmina estaban por debajo del valor normal.

Se recomienda la utilización de una ecuación corregida ya que considera la reducción de la unión a proteínas de fenitoína debido a la hipoalbuminemia.

Por ejemplo, para un paciente con niveles de albumina de 2 g/dL y con niveles séricos de fenitoína de 8 mg/L, la ecuación quedaría de la siguiente forma (ecuación 5).

$$\text{Ecuación 5.} \quad \text{Conc. Fenitoína Corregida} = \frac{8 \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}}\right)}{\frac{2 \left(\frac{\text{g}}{\text{dL}}\right)}{4.4 \text{ g/dL}} * 0.9 + 0.1} = 15.71\text{mg/L}$$

Resulta casi el doble de la concentración medida, por lo que basarse en los niveles séricos y realizar ajustes de dosis a partir del resultado sin considerar la concentración de albúmina, conllevaría a una toxicidad.

Con base a este resultado se realiza el cálculo para la obtención del fármaco libre, el cual representa el 10% de la concentración, por lo que su valor debe oscilar entre 1 y 2 mg/dL

para que se considere dentro del rango terapéutico, este porcentaje de fármaco libre es el que ejercerá el efecto.

Los valores obtenidos hasta ahora representan la concentración sérica de fenitoína mejor aproximada a la real, ya que se ajustaron a las características del paciente, sin embargo, para un ajuste de dosis es necesario considerar también, las características farmacológicas de la fenitoína.

Una de estas características es el volumen de distribución, el cual es distinto al valor que se obtuvo anteriormente, ya que ahora el volumen de distribución teórico expresado en litros por kilogramo se relacionará con el peso del paciente ajustado, para obtener el volumen en el cual estará distribuida la fenitoína. El cálculo para la obtención del volumen de distribución de Fenitoína sigue la fórmula 3.

En este caso con un valor de 0.45L/Kg como el volumen de distribución teórico y un peso ajustado del individuo de 66.1Kg se expresa la siguiente ecuación (ecuación 6) para obtener el volumen de distribución de Fenitoína.

Ecuación 6.
$$Vd_{Fenitoína} = 0.45 \frac{L}{Kg} * 66.1 Kg = 30 L$$

Un valor alto del volumen de distribución significa que el fármaco se distribuye ampliamente, lo cual en este caso es de suma importancia, ya que debe atravesar la barrera hematoencefálica para llegar a su sitio diana, en este caso las neuronas para ejercer su efecto.

En cuanto a la depuración de fenitoína, el cual es otro parámetro que requiere calcularse, se obtuvo a partir de los datos encontrados en la literatura sobre la constante metabólica (Km) y la velocidad metabólica (Vmax), ya que estos valores representan la capacidad que tienen el sistema enzimático para metabolizar al fármaco. Se dice que la enzima que metaboliza a la fenitoína tiene una capacidad limitada y es saturable a concentraciones terapéuticas, mostrando un metabolismo con capacidad limitada a comparación de otros fármacos (Burton, 2005).

Los valores de Km y Vmáx generalmente varían en adultos de 100 a 1000 mg/día y de 1 a 15 µg/mL o más respectivamente. Los resultados promedio en pacientes con epilepsia se han reportada en 500 mg/día y 4 µg/mL, basados en estudios farmacocinéticos donde se determinaron los niveles séricos de fenitoína (Tozer, 1977).

En un estudio limitado realizado en población mexicana en el 2012 se determinó que para pacientes sanos, el valor de $V_{m\acute{a}x}$ era 564.47 mg/día y el valor de K_m 9.7mg/L (Limon, 2012).

Muchos autores muestran la afectación que tienen estas variables a la $V_{m\acute{a}x}$, así como el uso concomitante de fenitoína y otro anticonvulsivante; "Nuestro análisis multivariado indicó que la edad y el peso fueron covariables que afectaron significativamente la $V_{m\acute{a}x}$ de fenitoína. La edad avanzada tuvo un efecto negativo en la $V_{m\acute{a}x}$ de fenitoína. Esto podría estar relacionado con una disminución en la función hepática con el envejecimiento, considerando que la fenitoína es principalmente eliminada por el hígado a través del metabolismo. Este hallazgo corroboró estudios previos que reportó una relación similar entre la edad y V_{max} . Por otro lado, se encontró que el peso corporal era correlacionado con $V_{m\acute{a}x}$. Varios estudios previos reportaron la misma relación. Nosotros encontramos que K_m se vio afectada por la coadministración con VPA, lo que corresponde con los estudios anteriores. Otros estudios encontraron una relación similar, pero con otros antiepilépticos" (Alqahtani, 2019).

De acuerdo con lo anterior, para individuos de edad avanzada y con presencia de hipoalbuminemia se toma como valor de $V_{m\acute{a}x}$ 400mg/día y 7mg/L para K_m , esto a partir de una relación proporcional con lo que establece el estudio en población mexicana.

Para el cálculo de la depuración se utilizó la fórmula 5, en donde se divide la velocidad metabólica máxima entre la suma de la constante metabólica y la concentración plasmática (ecuación 7) el valor obtenido representa el volumen de plasma que es procesado, por unidad de tiempo, para eliminar a la fenitoína.

Ecuación 7
$$Cl_{Fenito\acute{i}na} = \frac{565mg/d\acute{i}a}{9.7mg/L + 11 mg/L} = 27.3 L/d\acute{i}a$$

Se realizan las conversiones necesarias para expresar la depuración en litros por minuto.

Ecuación 7.1
$$Cl_{Fenito\acute{i}na} = \frac{27.3 L/d\acute{i}a}{24h} = 1.1 L/h$$

Ecuación 7.2
$$Cl_{Fenito\acute{i}na} = \frac{1.1 L/h}{60 min} = 0.018 L/min$$

Tomando en cuenta que la depuración de fenitoína es por vía hepática, se considera el valor del índice de extracción hepática el cual fue de 0.15 obtenido en la ecuación 3, la depuración hepática de Fenitoína sería entonces de 0.0165 L/min como se muestra en la ecuación 8.

Ecuación 8 $CLh_{Fenitoína} = 0.018 \text{ L/min} * 0.15 = 2.25 \times 10^{-3} \text{ L/min}$

Ya que la fenitoína tiene una cinética de orden cero o Michaelis-Menten, los parámetros farmacocinéticos empleados son los valores de K_m y $V_{máx}$ los que se utilizan para calcular el tiempo de vida media como se muestra en la fórmula 6, en este caso para obtener este valor se realizó la ecuación 9.

Ecuación 9 $t_{1/2} = \frac{0.693 * 30L}{565mg/día} * (9.7mg/L + 11mg/L) = 0.761 \text{ h}$

En cuanto al cálculo para obtener la constante de eliminación se sabe que está relacionada con el tiempo de vida media (fórmula 13), por lo que al sustituir valores resulta de 0.91 horas a la menos uno (0.91 h^{-1}) como se observa en la ecuación 10. Debido a que el tiempo de vida media es dependiente de la dosis, el valor de la constante de eliminación no es fijo para todos los pacientes, sin embargo para los fármacos con cinética no lineal en donde el mecanismo de eliminación se satura como es el caso de la fenitoína, se dice que el número de moléculas que se elimina por unidad de tiempo permanece constante y el proceso se ajusta a una cinética de orden cero (Lorenzo, 2008).

Fórmula 13 $Ke = \frac{0.693}{t_{1/2}}$

Ecuación 10 $Ke = \frac{0.693}{0.761h} = 0.91 \text{ h}^{-1}$

Este valor no es de utilidad para realizar el ajuste de dosis, sin embargo, se utilizó para elaborar el gráfico 1 en donde se resalta el momento de la saturación representado por el cambio de dirección en la recta, es decir, el cambio de cinética de orden 1 a orden 0.

Para realizar una aproximación de la concentración plasmática que se tendría en el estado estacionario (C_{ss}) se utilizó el despeje de la fórmula 7, obteniéndose de la siguiente forma

$$C_{ss} = \frac{K_m * Dosis}{V_{máx} + Dosis}$$

Dando como resultado 3.7mg/L como se muestra en la ecuación 11. Este valor está por debajo de la concentración mínima efectiva, por lo que es necesario un ajuste de dosis.

Ecuación 11 $C_{ss} = \frac{9.7mg/L * 350mg/día}{565mg/día + 350mg/día} = 3.7mg/L$

Para realizar un ajuste de dosis se utiliza la fórmula 7 en donde se establece la relación necesaria para alcanzar una C_p deseada (15 mg/L) que se encontrará dentro del intervalo terapéutico de la fenitoína, y se correlaciona con la concentración plasmática al estado estacionario.

Ecuación 12
$$Ro = \frac{V_{máx} * C_{ss}}{K_m + C_{ss}} = \frac{565 \text{mg/día} * 3.7 \text{mg/L}}{9.7 \text{mg/L} + 3.7 \text{mg/L}} = 156 \text{mg/día}$$

Este valor nos marcará una pauta para el ajuste de dosis necesario.

Para el cálculo de la dosis de mantenimiento se utilizó la fórmula 8, la cual relaciona el volumen de distribución teórico, el peso ajustado del paciente, la concentración plasmática deseada y los niveles séricos de fenitoína medidos.

Ecuación 13
$$Dosis = (0.45 \text{ L/Kg} * 66.1 \text{Kg}) * (15 \text{mg/L} - 11 \text{mg/L}) = 119 \text{ mg}$$

En casos donde no se considere la hipoalbuminemia para establecer la dosis, es probable que este valor sea negativo ya que será necesario disminuir la dosis para tener niveles terapéuticos.

Como se mencionó al principio de este análisis, las fórmulas presentadas son considerando un individuo que no tiene alguna patología que modifique las condiciones realizadas para este trabajo, sin embargo para la realización del modelo, están condicionadas por los niveles de albumina ya que estas fórmulas son dependientes de la dosis y de la concentración plasmática obtenida.

Para determinar el valor PK/PD se propone que esta relación se obtenga a partir de la concentración en el estado estacionario (C_{ss}) como factor farmacocinético (PK) ya que es el que mejor se ajusta de acuerdo con las características farmacocinéticas de la fenitoína, porque debido a su cinética no lineal no es posible calcular el área bajo la curva y al tratarse de un medicamento intravenoso, la concentración máxima correspondería a la dosis administrada.

Como factor farmacodinámico (PD) se propone que sea la ventana terapéutica (10mg/L) ya que es un valor representativo de la eficacia de la fenitoína.

Ecuación 14.
$$PK/PD = \frac{15 \text{mg/L}}{10 \text{mg/L}} = 1.5$$

Este valor no debiera ser menor a 1 ya que representaría una mala relación dosis/efecto indicando ineficacia terapéutica, de lo contrario si fuese mayor a 2 significa que excede de la ventana terapéutica llegando a dosis tóxicas por lo tanto debe mantenerse entre 1 y 2.

Cabe resaltar que una limitante del modelo es que, al ser una revisión bibliográfica los valores considerados de $V_{m\acute{a}x}$ y K_m no son constantes, dependen del tipo de estudio realizado y lugar donde se realizó. En el estudio para población mexicana de Alvarado se muestra una tabla comparativa de estos valores los cuales son distintos de acuerdo con cada población estudiada (tabla 7). En este sentido el modelo carece de una relación directa entre los valores del metabolismo y variables como el peso y la edad, es decir no se ajustan inmediatamente cuando se alteran estas variables.

AUTORES	POBLACIÓN	EDAD	$V_{m\acute{a}x}$ mg/Kg/día	K_m mg/L
Mohamed et al, 1995	Saudí	Mayores de 16 años	7.99	6.52
Kanjanaslip et al, 2005	Tailandesa	4 a 75 años	12.5	16.1
Yukawa et al. 1989	Japonesa	Adultos	6.15	3.67
Grasela et al, 1983	Europea	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
Alvarado, 2012	Mexicana	Adultos	564.47mg/día	9.7

Tabla 7. Basado en Valores Promedio de K_m y $V_{m\acute{a}x}$ en otras poblaciones adultas de Limón, C. A. (2012). Determinación de los parámetros farmacocinéticos K_m y $V_{m\acute{a}x}$ de la fenitoína en población adulta mexicana.

Por último, se muestra una comparación en la tabla 5 de los parámetros obtenidos para pacientes sanos y pacientes de edad avanzada con hipoalbuminemia, resaltando una disminución de la depuración de fenitoína; de 0.7L/h a 0.51L/h lo que provoca un aumento en el tiempo de eliminación generando concentraciones tóxicas en el estado estacionario 49mg/L y por lo tanto un elevado valor de PK/PD.

4.1 Alcances del modelo.

Este modelo pretende simplificar la búsqueda de la concentración y dosis del fármaco anticonvulsivante requerido para las características del paciente, brindando un cálculo de dosis de mantenimiento individualizado, prediciendo además si se llegará a dosis terapéuticas, dosis tóxicas o ineficacia. También brinda la información necesaria sobre las principales interacciones farmacológicas que afectan el metabolismo de la fenitoína para tomar en cuenta el efecto que produce y realizar el ajuste pertinente.

Ayuda a disminuir la incertidumbre clínica, a detectar errores de medicación, por lo tanto, disminuye las reacciones adversas al medicamento, la estancia hospitalaria y los costos del tratamiento.

5 Conclusiones

- Un valor PK/PD de entre 1 y 2 indicará una relación dosis efecto suficiente para continuar con la dosis de mantenimiento.
- Los parámetros $V_{\text{máx}}$ y K_m se ven afectados directamente por el peso, la edad y alguna condición clínica que altere la función hepática provocando hipoalbuminemia.
- Individualizar la terapia a través del modelo PK/PD para fenitoína contribuye a alcanzar la eficacia terapéutica que por sí sola provoca, pero que es necesario ajustar de acuerdo con las limitaciones fisiológicas del paciente.
- A través del modelo es posible predecir el comportamiento a largo plazo que tendrá el medicamento por posibles alteraciones hepatorenales o de masa corporal, anticipando el ajuste que se requerirá en cada situación.

6 Prospectivas

El presente modelo plantea la necesidad de ensayos con grupo de estudio más amplio en población mexicana con el fin de establecer valores y constantes en cuanto al metabolismo de la fenitoína.

Pretende ser una herramienta proactiva en la práctica clínica que facilite las actuaciones farmacéuticas y la toma de decisiones para los médicos al realizar un ajuste en la terapia con fenitoína.

7 Referencias

- (2014). En G. C.-C.-P. Elza Márcia Targas Yacubian, *Tratamiento farmacológico de las Epilecias* (págs. 65-72). Sao Paulo: Leitura Medica Ltda.
- Aldirra-Taha, M. A. (2020). Ajustes de fármacos en pacientes con insuficiencia hepática. *El farmacéutico Hospitales*, 23-37.
- Alqahtani, S. (2019). Estimación de Fenitoína. Parametros farmacocinéticos en pacientes epilépticos sauditas. *Farmacología*, 60-66.
- Alvarado, Á. T. (Marzo de 2020). Estudio del índice nivel/dosis de la fenitoína en pacientes epilépticos voluntarios de Mérida. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 197-203.
- Anderson, G. D. (1997). Ecuación revisada de Winter-Tozer para concentraciones normalizadas de fenitoína en pacientes traumatizados y ancianos con hipoalbuminemia. *Biblioteca Nacional de Medicina*, 279-284.
- Blasco, A. C. (2015). Análisis farmacocinético-farmacodinámico en microbiología: herramienta para evaluar el tratamiento antimicrobiano. *ELSEVIER*, 58-57.
- Borofsky L.G., L. B. (1972). Diphenylhydantoin efficacy, toxicity and dose-serum relationships in children. *J. Pediatric*, 995-998.
- Burton, M. (2005). Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring. *Lippincott Williams & Wilkins*, 464-482.
- CALVO, M. G. (2002). *Farmacocinética clínica*. Obtenido de <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf>
- Casas, M. M. (2012). Ajuste de dosis en insuficiencia hepática. *Prevención de Errores de Medicación de Cataluña*, 1-7.
- CIMA. (Marzo de 2014). *Centro de Información de Medicamentos* . Obtenido de Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios : https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/65372/FichaTecnica_65372.html#
- Craig, W. A. (1998). Pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing in mice and men. *Clinical Infectious Diseases*, 1-12.

- Deryke, A. (2009). Optimizing Vancomycin dosing through pharmacodynamic assessment targeting area under the concentration-time curve/minimum inhibitory concentration. *Hospital Pharmacy*, 751-765.
- Drugbank. (2020). Obtenido de Phenytoin: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00252>
- ELSEVIER . (13 de Mayo de 2011). *Monitorización farmacocinética de antiepilépticos*. Obtenido de Farmacia Hospitalaria: https://www.sefh.es/fh/119_121v35n06pdf009.pdf
- Hocht, C. (2006). Modelo farmacocinético-farmacodinámico de fármacos antihipertensivos: su aplicación en la práctica clínica. . *Revista Argentina de Cardiología*.
- IQB. (16 de Julio de 2014). *Fenitoína*. Obtenido de VADEMECUM: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/f009.htm>
- J. L. Calderón, J. V. (2001). Monitorización de Niveles Plásmaticos de Fenitoína . *Diagnóstico Biológico*, 46-51.
- J.L. Martín-Calderón, J. V. (2020). Monitorización de niveles plasmáticos de fenitoína. *Revista de Diagnóstico Biológico*, 65-69.
- Johannessen, S. (2003). Therapeutic drug monitoring of the newerantiepileptic drugs. *Ther Drug Monit*, 347-363.
- Lacerda, G. (2006). Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepaticdysfunction. *Neurology*, 28-33.
- Limón, C. A. (2012). *Determinación de los parámetros farmacocinéticos Km y Vmáx de la fenitoína en población adulta mexicana*. Obtenido de <http://132.248.9.195/ptd2013/Presenciales/0694021/Index.html>
- Lorenzo, P. (2008). En *Farmacología Básica Clínica* (págs. 51-55). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- M.Valsecia. (s.f.). *DROGAS ANTICONVULSIVANTES o ANTIEPILEPTICAS*. Obtenido de https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/4_convulsiv.pdf
- Málaga, I. (2019). Nuevos fármacos antiepilépticos en Pediatría. *Asociación Española de Pediatría*, 415.e1-415.e10.

MICROMEDEX. (2020). Obtenido de <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/>

Romero, A. S. (2005). Monitorización terapéutica de niveles séricos de antiepilépticos en Atención Primaria. 424-433.

Teruel, J. L. (2011). Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *Revista Española de Cardiología*, 1182-1192.

Tozer, M. (1977). The clinical pharmacokinetics of phenytoin. En *J Pharmacokinetic Bipharm* (págs. 579-596).