

Monitorización farmacocinética de antiepilépticos en el Hospital Universitario de Uruguay

Vázquez M, Fagiolino P y Cerdá MF

Unidad de Monitoreo de Medicamentos. Departamento de Laboratorio Clínico.
Convenio Facultad de Química y Facultad de Medicina.
Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. 11600 Montevideo.
Uruguay.

Resumen

En el presente trabajo se estudian los resultados obtenidos durante los primeros seis meses de funcionamiento de un Servicio de Monitorización Farmacocinética implantado en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela (Hospital Universitario del Uruguay). Las drogas monitoreadas para este estudio fueron: fenitoína, fenobarbital y carbamacepina.

Se discuten protocolos de solicitud de análisis, instructivos de muestreo y algoritmos de cálculo.

Se analizan solamente los resultados obtenidos a partir de niveles plasmáticos y posologías instauradas en pacientes ambulatorios y hospitalizados en terapia crónica.

Con respecto a la fenitoína se han podido estimar los parámetros de eliminación de Michaelis-Menten, correspondiendo un $K_m = 13 \text{ mg/l}$ y $V_{m\acute{a}x} = 0,4 \text{ mg/kg/h}$ para nuestra muestra de pacientes.

No se ha detectado por el momento una incidencia del sexo y de la coadministración de carbamacepina sobre la farmacocinética de la fenitoína.

Por el contrario, sí se ha observado una disminución de un 50 % de la vida media de carbamacepina cuando se coadministran fenitoína y/o fenobarbital.

El fenobarbital no constituyó una droga de elección en la monoterapia antiepiléptica crónica.

Correspondencia: Prof. Prieto Fagiolino.
Cátedra de Farmacodinamia.
Facultad de Química, CC 1157.
11800 Montevideo. Uruguay.

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al profesor Eduardo Mariño Hernández (catedrático de Farmacia Galénica, Facultad de Farmacia, Barcelona, España), por su apoyo y cooperación en la implantación de la Unidad de Monitoreo de Medicamentos en nuestro Hospital Universitario, como asimismo al profesor Raúl Rugia (catedrático de Neuropediatría, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay), por su colaboración en el tema de antiepilépticos.

La determinación de niveles de predosis ha resultado apropiada para la monitorización terapéutica de estos antiepilépticos.

Palabras clave: **Monitorización. Fenitoína. Carbamazepina. Fenobarbital.**

Rev O.F.I.L. 1993; Vol. 3:2; 108-116

PHARMACOKINETIC MONITORING OF ANTIEPILEPTICS IN THE UNIVERSITY HOSPITAL OF URUGUAY

Abstract

The present work shows the results obtained during the first six months of the Pharmacokinetic Monitoring Section in our University Hospital in Uruguay («Dr. Manuel Quintela»).

Plasma concentrations of Carbamazepine, Phenytoin and Phenobarbital were monitored for the study.

Analysis requests forms, Sampling Instructions and Pharmacokinetic Algorithms are discussed.

Results obtained only from plasma levels in ambulatory and hospitalised patients undergoing chronic therapy are analyzed.

Michaelis-Menten elimination parameters of Phenytoin could be estimated for our patients ($K_m = 13 \text{ mg/l}$ and $V_{max} = 0.4 \text{ mg/kg/h}$).

Sex and comedication with Carbamazepine had no effect on the Phenytoin concentrations.

On the other hand, concomitant treatment with Phenytoin and/or Phenobarbital reduced the elimination half-life of Carbamazepine by 50 %.

Phenobarbital has not been the drug of choice in patients undergoing monotherapy treatment.

Collection of trough samples (prior to the administration of a dose) was appropriate for therapeutic drug monitoring of these anticonvulsants.

Key words: **Monitoring. Phenytoin. Carbamazepine. Phenobarbital.**

Introducción

El funcionamiento de un Servicio de Monitorización Farmacocinética dentro de un Hospital constituye un beneficio ampliamente demostrado en diferentes países del mundo. En Uruguay esta experiencia es relativamente nueva y en particular en nuestro Hospital Universitario su implantación data de unos ocho meses aproximadamente. Este Servicio es producto de un convenio entre las Facultades de Química y de Medicina, y lleva el nombre de Unidad de Monitoreo de Medicamentos.

Entre sus cometidos no sólo está la cuantificación de fármacos en fluidos biológicos, sino también la de elaborar un informe farmacoterapéutico que incluye pautas posológicas y datos farmacocinéticos del paciente.

Las drogas monitoreadas farmacocinéticamente durante este tiempo fueron digoxina, teofilina, fenobarbital, fenitoína y carbamazepina.

El presente trabajo pretende comunicar los resultados que se han obtenido en los primeros seis meses de funcionamiento de la Unidad, sobre antiepilépticos tales como fenitoína, fenobarbital y carbamazepina.

Método

1. Protocolo de solicitud de dosificación

Las muestras sanguíneas son remitidas a la Unidad en frascos heparinizados desde las diferentes salas de internación del Hospital o desde la Poli-

clínica de Extracciones, cuando se trata de pacientes ambulatorios. Las mismas se acompañan de un formulario de solicitud cuyo modelo se reproduce en la figura 1.

Cada punto del Hospital posible solicitante de monitorización (Clínicas y Policlínicas) ha sido instruido sobre la forma de proceder en diversas situaciones. Para ello se ha distribuido un instructivo cuyo modelo se reproduce en la figura 2.

2. Ecuaciones y algoritmos de cálculo

2.1. Fenitoína

2.1.a. Pacientes estabilizados en estado estacionario

En esta situación se cumple la ecuación 1, para fármacos con cinética de eliminación de Michaelis-Menten:

$$\frac{F \times D}{T} = \frac{V_{m\acute{a}x} \times C_{ss}}{K_m + C_{ss}} \quad \text{ecuación 1}$$

donde:

- F: Factor de biodisponibilidad.
- D: Dosis (mg).
- T: Intervalo de administración (h).
- C_{ss}: Concentración media de estado estacionario (mg/l).
- V_{máx}: Velocidad máxima de eliminación (mg/h).
- K_m: Constante de Michaelis-Menten (mg/l).

A la primera consulta se dispone de un valor de concentración que corresponde a una posología, por lo que es necesario utilizar un dato poblacional. Nuestro laboratorio usa un valor de K_m hasta ese momento obtenido de la bibliografía: 5 mg/l^{1,2} o 11,5 mg/l³.

Se toman ambos valores y se estiman dos posibles V_{máx}. Para cada par de valores de K_m, V_{máx} se calcula de la ecuación 1 la posología necesaria para obtener una concentración de estado estacionario próximo a 13-15 mg/l (rango terapéutico: 10-20 mg/l^{4,5}). Con K_m = 5 la propuesta posológica es siempre más cautelosa.

A la segunda consulta, si el paciente varió la posología, se dispone de dos valores de concentración y dosis. De esta forma es posible según la ecuación 1 estimar los parámetros propios del paciente (K_m, V_{máx}).

2.1.b. Pacientes no estabilizados en estado estacionario

En estos casos son posibles diferentes situaciones contempladas en la figura 2, u otras no previstas. Para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos y ajuste de posologías se utiliza un programa de cálculo identificado como M1CNL, cuyo fundamento ha sido previamente comunicado⁶.

2.2. Fenobarbital

2.2.a. Pacientes estabilizados en estado estacionario

Por seguir este fármaco una cinética de eliminación lineal, se cumple en el estado estacionario la ecuación 2:

$$\frac{F \times D}{T} = V_d \times k \times C_{ss} = Cl \times C_{ss} \quad \text{ecuación 2}$$

donde:

- V_d: Volumen de distribución (l).
- k: Constante de velocidad de eliminación de primer orden (l/h).
- t_{1/2}: Vida media de eliminación (h) (t_{1/2} = 0,693/k).
- Cl: Aclaramiento del organismo (l/h).

y F, D, T, y C_{ss} con el mismo significado que en la ecuación 1.

A la primera consulta ya es posible estimar el valor de aclaramiento del paciente según la ecuación 2, el disponer de una posología y su correspondiente nivel de concentración. El cálculo de la posología apropiada se obtiene por simple relación lineal, de tal forma de obtener niveles de 25 mg/l aproximadamente (rango terapéutico: 15-40 mg/l⁷).

La estimación de vida media se realiza asumiendo un volumen de distribución igual a 0,75 l/kg⁸.

2.2.b. Pacientes no estabilizados en estado estacionario

En estos casos, con fármacos de cinética lineal, es conveniente conocer el valor de vida media para cada paciente a los efectos de proponer una determinada posología. Cuando esto no es posible se utilizan datos poblacionales (80 horas⁹).

Dos situaciones pueden ser aprovechadas para un cálculo sencillo de la constante de velocidad de eliminación del paciente: administración intravenosa e inicio de la terapia sin dosis de ataque.

Para dos valores de concentración y tiempo luego de administración intravenosa, la ecuación 3 nos permite estimar k:

$$k = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1} \quad \text{ecuación 3}$$

Con los valores de concentración al final del intervalo de la primera dosis y de la segunda dosis es posible estimar k según la ecuación 4, ya sea por administración intravenosa u oral:

$$k = \frac{1}{T} \ln \left(1 - \frac{C_2}{C_1} \right) \quad \text{ecuación 4}$$

Estas situaciones y otras más complejas están contempladas en distintos programas de cálculo para ordenadores que dispone el laboratorio.

SOLICITUD DE DOSIFICACION DE ANTIPILEPTICOS
 H. CI. - UNIDAD DE MONITOREO - 1.º piso

Servicio Piso Sala N.º Registro

Nombre del paciente Sexo

Edad Peso Altura

Médico solicitante

TRATAMIENTO: Nota: Tratamiento Agudo: Cuando el paciente ingresa al tratamiento con antiépilépticos sin haber tomado previamente anticonvulsivantes, indicar la dosis recibida hasta el momento de la extracción de la muestra anotando la distribución horaria, dosis, día y hora.

Fármacos antiépilépticos

Especialidad farmacéutica			
Marca			
Presentación			
Vía			
Fecha de comienzo			
Dosis total (día, en mg.)			
Distribución horaria de las			
Última dosis. Hora y cantidad			

EXTRACCION DE LA MUESTRA: Fecha: Hora:

Otras medicaciones (detallar)

Diagnóstico clínico

Resultados del estudio: Fármacos antiépilépticos	Tiempo post dosis	Plasma (ug/ml)

Estimación de parámetros farmacocinéticos:

Fármacos	$t_{1/2}$ (horas)	K_m (mg/l)	$V_{máx}$ (mg/h)	V_d (l/kg)

Comentario farmacoterapéutico

Fig. 1

H. CL.- UNIDAD DE MONITOREO DE MEDICAMENTOS - 1.º PISO

Instructivo para la monitorización de antiepilépticos

UTILIZACION DE POCAS MUESTRAS CON ALTO VALOR INFORMATIVO

FENITOINA

A) *Paciente ambulatorio*

Proponer la posología y esperar que transcurra el tratamiento por 15 días.
Tomar una muestra de sangre en la mañana previo a la dosis correspondiente a ese día.

B) *Paciente hospitalizado*

- b1) Vía intravenosa. Tomar dos muestras de sangre: una a las 4 horas posdosis y otra previa a la siguiente dosis.
- b2) Vía oral. Si el paciente comienza el tratamiento con fenitoína sin dosis de ataque, tomar 4 muestras consecutivas una al final de cada intervalo de dosis.
- b3) Vía oral. Si el paciente comienza el tratamiento con fenitoína con dosis de ataque, tomar 1 muestra al final del intervalo previo a la administración de la dosis de mantenimiento.

FENOBARBITAL

A) *Paciente ambulatorio*

Proponer la posología y esperar que transcurra el tratamiento por 20 días.
Tomar una muestra de sangre en la mañana previo a la dosis correspondiente a ese día.

B) *Paciente hospitalizado*

- B1) Vía intravenosa. Idem que B1 de fenitoína.
- B2) Vía oral. Si el paciente comienza el tratamiento con fenobarbital vía oral sin dosis de ataque, tomar 2 muestras consecutivas una al final de cada intervalo de dosis.

CARBAMACEPINA

Tanto en pacientes ambulatorios como hospitalarios la monitorización debe realizarse luego de alcanzar el equilibrio estacionario.

Proponer la posología y esperar 10 días de tratamiento.

Tomar una muestra de sangre en la mañana previo a la dosis correspondiente a ese día.

Fig. 2

2.3. Carbamacepina

Por poseer este fármaco un efecto de autoinducción enzimática en su metabolización⁹, nunca se ajustan posologías en pacientes no estabilizados en estado estacionario.

El cálculo y ajuste de posologías es de acuerdo a cinética lineal, utilizando la ecuación 2. Se propuso en general una posología de tal forma que rindiera niveles de 5-6 mg/l (rango terapéutico: 4-10 mg/l¹⁰).

Tal como se observa de la figura 2 las concentraciones determinadas en pacientes equilibrados en estado estacionario corresponden a niveles de predosis. Con estas concentraciones mínimas o de valle las ecuaciones 1 y 2 no son estrictamente válidas, pero de todas formas permiten estimar parámetros farmacocinéticos operativos útiles en el ajuste de posologías.

3. Técnica de análisis

Las muestras plasmáticas fueron analizadas por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). Se utilizó un cromatógrafo Shimadzu con los siguientes módulos: bomba LC-6A, detector UV-Vis SPD-6A, controlador de sistema SCL-6A, registrador Hitachi modelo 561 e inyector Rheodyne 7125, columna de fase estacionaria de octadecilsilano C18, de 5 micras de tamaño de partícula, 100 amstrongs de tamaño de poro, de 15 cm x 6 mm de diámetro interno (Shim-pack CLC-ODS de Shimadzu).

El sistema de elución fue isocrático, constituido por agua/metanol/acetonitrilo (50:45:5), flujo 2 ml/min y temperatura ambiente. La detección se realizó a 220 nm, con sensibilidad 0,04 - 0,08 a.u.

Previo a la inyección en el cromatógrafo las muestras se procesaron de la siguiente manera:

0,5 ml de plasma se cargó con 50 µl de solución de estándar interno (metafenacetina 20 mg/50 ml etanol) y 3 ml de acetato de etilo. Luego de agitar en vórtex 1 min. y centrifugar 5 min, se tomó la fase orgánica y se llevó a sequedad en baño de agua a 37 grados bajo corriente de aire. El residuo se retomó con 250 µl de metanol e inyectó en el HPLC (20 µl).

Los tiempos de elución aproximados fueron: 4,7, 6,5, 8,5 y 10 minutos para fenobarbital, metafenacetina, fenitoína y carbamacepina, respectivamente.

Previo al análisis de las muestras se elaboró una curva de calibración para los tres antiepilépticos, según la misma técnica descrita, mostrando una significativa linealidad en el rango de concentraciones de 2 a 40 mg/l, de 2 a 36 mg/l y de 1 a 16 mg/l para fenobarbital, fenitoína y carbamacepina, respectivamente, y corte en ordenadas por cero.

Cada día de trabajo se corrieron junto con las muestras de los pacientes, dos muestras patrones de concentraciones 20 y 40 mg/l, 10 y 20 mg/l y 5 y 10 mg/l para fenobarbital, fenitoína y carbamacepina, respectivamente, preparadas de manera similar a cuando se realizó la curva de calibración.

La precisión de la técnica de análisis se expresa por el coeficiente de variación de medidas repetidas, siendo 1,5, y 1,5 y 2 % para fenobarbital, fenitoína y carbamecepina, respectivamente. La reproducibilidad del método analítico se evaluó en base a la variabilidad de las medidas de las muestras patrones en el correr de los días durante dos meses, obteniendo un coeficiente de variación de 3,6, 3,3 y 4,2 % para fenobarbital, fenitoína y carbamacepina, respectivamente.

Resultados y discusión

Un análisis del trabajo realizado con drogas antiepilépticas en la Unidad de Monitoreo de Medicamentos ha permitido elaborar el siguiente informe. Para el mismo se han descartado algunos pacientes que hacen presumir un claro incumplimiento de las posologías instauradas por la Clínica respectiva. También se han desechado pacientes o análisis de niveles por incorrecto o incompleto llenado de los formularios. Tampoco se discutirán aquí aquellas determinaciones de niveles de pacientes no equilibrados en estado estacionario.

Fenitonina

Para 113 determinaciones se obtuvo un 38 % de concentraciones por debajo de 10 mg/l y un 28 % por encima de 20 mg/l.

Un total de 67 posologías consideradas en el estudio y sus respectivos niveles plasmáticos en estado estacionario, se dividió en dos grupos de acuerdo a la posología recibida: A) mayores o iguales a 5 mg/kg/día, y B) menores a 5 mg/kg/día. El detalle se resume en la tabla I.

Tabla I. Niveles de estado estacionario de fenitoína según posología recibida

	Grupo A	Grupo B
Posología media (mg/kg/día) ...	6,64	3,91
Desviación estándar	1,63	0,77
Coef. de variación	24,6 %	19,7 %
Concentración media (mg/l) ...	24,8	8,21
Desviación estándar	10,1	3,63
Coef. de variación	41 %	44,2 %
Número de determinaciones ...	36	31

Grupo A: posología recibida mayor o igual a 5 mg/kg/día.
Grupo B: posología recibida menor a 5 mg/kg/día.

De un estudio sobre concentraciones versus posologías se observó una falta de correlación que evidencia la individual respuesta de los pacientes para este fármaco.

Tanto las posologías como los niveles plasmáticos entre los grupos A y B difieren significativamente con p = 0,05 (test «t» de Student para series no apareadas).

Pese a tratarse de pacientes distintos los que integran ambos grupos, podemos decir en forma estimativa que una posología de 3,91 mg/kg/día rendirá niveles en torno a 8,21 mg/l, y que una posología de 6,64 mg/kg/día rendirá niveles en torno a 24,8 mg/l.

En sólo seis pacientes se pudieron calcular las constantes Km y Vmáx a partir de dos valores de posologías y niveles plasmáticos (tabla II).

Mediante estudios de simulación realizados en nuestro laboratorio con programas específicos hemos observado que el cálculo de Km a partir de

Tabla II. Constantes farmacocinéticas de eliminación de Michaelis-Menten para fenitoína

	Km (mg/l)	Vmáx (mg/h)
Media	15,2	22,8
Desviación estándar	8,4	11,3
Coef. de variación	55 %	50 %
Número de pacientes	6	6

Km: constante de Michaelis-Menten.
Vmáx: Velocidad máxima de eliminación.

niveles plasmáticos de predosis, sobrestima al verdadero valor. Esto trae como consecuencia una sobrestimación de $V_{m\acute{a}x}$, agravada aún al desconocer el factor de biodisponibilidad de la forma farmacéutica utilizada.

Aun teniendo claro que las posologías y los niveles mostrados en la tabla I no corresponden a los mismos pacientes, hemos aplicado igualmente la ecuación 1 y obtenido unos valores de K_m y de $V_{m\acute{a}x}$ de 13,1 mg/l y 0,423 mg/kg/h, respectivamente. Aunque estos valores no derivan de una correcta aplicación conceptual de la ecuación 1 es muy interesante advertir que no difieren en forma importante de los mostrados en la tabla II. Considerando el peso de los seis pacientes estudiados en la tabla II se obtiene un $V_{m\acute{a}x}$ de 0,400 mg/kg/h.

Esto ha motivado que comenzáramos a utilizar en nuestra Unidad un K_m de 11,5 mg/l, como más apropiado para el cálculo de posologías de fenitoína.

También se ha realizado un estudio entre pacientes que sólo tomaron fenitoína como droga antiepiléptica y pacientes que tomaron además carbamacepina. Los resultados se muestran en la tabla III. Un análisis estadístico (test «t» de Student para series no apareadas) muestra que no hay diferencias significativas entre las posologías altas y bajas de ambos grupos y tampoco diferencias significativas entre los niveles ($p = 0,05$).

Tabla III. Interacción de carbamacepina sobre fenitoína

	Grupo A	Grupo B
Posología baja (menor a 5 mg/kg/día)		
Concentración media (mg/l)	8,9	9,6
Desviación estándar	3,7	2,2
Coef. de variación	41 %	23 %
Número de determinaciones	13	5
Posología alta (mayor o igual a 5 mg/kg/día)		
Concentración media (mg/l)	25,1	25,7
Desviación estándar	10,1	7,4
Coef. de variación	40 %	29 %
Número de determinaciones	11	5

Grupo A: Pacientes que sólo tomaron fenitoína como droga antiepiléptica.

Grupo B: Pacientes que tomaron fenitoína y carbamacepina.

También se hizo el estudio de incidencia del sexo sobre la fenitoína, no hallándose diferencias significativas entre varones y mujeres, con $p = 0,05$ (tabla IV).

Tabla IV. Incidencia del sexo sobre los niveles de fenitoína

	Varones	Mujeres
Posología baja (mg/kg/día)		
Posología baja (mg/kg/día)	3,73	4,05
Desviación estándar	0,83	0,71
Coef. de variación	22 %	18 %
Número de determinaciones	14	17
Concentración media (mg/l)		
Concentración media (mg/l)	7,25	9,01
Desviación estándar	3,91	3,28
Coef. de variación	54 %	36 %
Posología alta (mg/kg/día)		
Posología alta (mg/kg/día)	5,89	6,58
Desviación estándar	0,37	1,63
Coef. de variación	6 %	25 %
Número de determinaciones	28,0	22,8
Desviación estándar		
Desviación estándar	11,2	10,1
Coef. de variación	40 %	44 %
Número de determinaciones	10	22

Carbamacepina

Sobre un total de 57 determinaciones se obtuvo un 25 % de niveles plasmáticos por debajo de 4 mg/l y un 10 % por encima de 10 mg/l.

A diferencia de la fenitoína, que en su enorme mayoría se maneja la terapéutica con productos provenientes de un mismo proveedor, la carbamacepina utilizada proviene de diferentes proveedores. Este hecho introduce un factor desconocido como la biodisponibilidad, que puede contribuir en forma importante sobre la variabilidad de los resultados.

Se conformó un total de 37 posologías con sus respectivos niveles plasmáticos de estado estacionario. También observamos aquí una falta de correlación entre las dosis y los niveles plasmáticos, lo que habla de la individual respuesta a este fármaco, agravado aún por la biodisponibilidad desconocida y diferente de las distintas marcas.

Un hecho remarcable es que agrupando los resultados en dos grupos: A) pacientes que tomaron sólo carbamacepina como droga antiepiléptica, y B) pacientes que tomaron además otros antiepilépticos tales como fenitoína y fenobarbital, se observó que no hay diferencias significativas entre las posologías pero sí entre los niveles con $p = 0,05$ (test «t» de Student para series no apareadas). Los resultados se resumen en la tabla V.

Esto demuestra también algo ya conocido, como que la fenitoína y el fenobarbital modifican la velocidad de eliminación de la carbamacepina, acelerándola^{10, 11}.

Suponiendo un volumen de distribución de 1,4 l/kg¹¹ y una biodisponibilidad del 100 %, con el valor de aclaramiento se llegó a los resultados mostrados en la tabla VI. Haciendo un test «t» de Student para series no apareadas, se observa que

Tabla V. Interacción de fenitoína y fenobarbital sobre carbamacepina

	Grupo A	Grupo B
Posología media (mg/kg/día)	16,30	16,31
Desviación estándar	7,45	5,96
Coef. de variación	46 %	36 %
Concentración media (mg/l)	8,24	4,28
Desviación estándar	3,11	1,42
Coef. de variación	38 %	33 %
Número de determinaciones	23	14

Grupo A: pacientes que tomaron sólo carbamacepina.
Grupo B: pacientes que tomaron carbamacepina y fenobarbital y/o fenitoína.

Tabla VI. Constante de velocidad de eliminación de carbamacepina

	Grupo A	Grupo B
Constante de eliminación (l/h)	0,057	0,116
Desviación estándar	0,023	0,041
Coef. de variación	40 %	36 %
Número de determinaciones	21	14
Vida media (h)	12	6

Grupo A: pacientes que tomaron sólo carbamacepina.
Grupo B: pacientes que tomaron carbamacepina y fenobarbital y/o fenitoína.

hay diferencias significativas entre ambas constantes de eliminación.

Las constantes calculadas son mayores que las reales porque la biodisponibilidad probablemente sea menor al 100 % y además la concentración mínima utilizada es menor que la concentración media de estado estacionario. Por tales motivos, los valores de vida media calculados subestiman los verdaderos valores ($t_{1/2}$ real = 20 horas aproximadamente en dosis crónica¹²).

Diferencias entre sexos y marcas de carbamacepina no es apropiado realizar debido al bajo número de pacientes en los distintos grupos.

Fenobarbital

Con este fármaco se han recabado pocos datos de pacientes equilibrados en estado estacionario. La mayoría de las determinaciones correspondieron a pacientes pediátricos tales como neonatos, lactantes y niños en monoterapias agudas y combinadas con fenitoína. Estas situaciones no son consideradas en este informe.

Por otra parte, el fenobarbital no constituyó una droga principal en la terapia de niños y adultos, y

en varios casos la cuantificación de fenobarbital provino de pacientes tratados con primidona.

Hechas estas consideraciones, creemos tan sólo comunicable en este trabajo el porcentaje de niveles que cayeron por debajo de 15 mg/l (30 %) y por encima de 40 mg/l (25 %) para un total de 20 pacientes en terapia crónica.

Conclusiones

Considerando exclusivamente el monitoreo de drogas antiepilépticas en pacientes equilibrados en estado estacionario, podemos resumir en las siguientes líneas las conclusiones más importantes obtenidas hasta el momento en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

Un alto porcentaje de las demandas de solicitud de monitorización corresponden a la fenitoína, fármaco cuya cinética de eliminación es dosis dependiente.

Las constantes farmacocinéticas más relevantes de la fenitoína, K_m y $V_{máx}$, han sido estimadas para nuestra población de pacientes en los valores de 13 mg/l y 0,4 mg/kg/h, respectivamente.

La velocidad máxima de eliminación para fenitoína aunque es aparente, ya que se desconoce el factor de biodisponibilidad, puede asumirse que no es más variable que el valor de K_m , tal como lo muestra la tabla II. Este hecho puede no ser similar a lo de otros países debido a que en Uruguay la terapéutica es realizada en un elevado porcentaje por comprimidos de un solo proveedor.

Como guía para la iniciación de la terapéutica con fenitoína podemos prever, muy sujetos a variaciones individuales, que dosis de 300 mg por día o 450 mg por día en pacientes de 70 kg, producirán concentraciones de 8-10 mg/l o 20-25 mg/l, respectivamente.

Por el momento no se ha revelado incidencia del sexo y de la coadministración de carbamacepina sobre la cinética de fenitoína.

La terapéutica con carbamacepina en nuestro Hospital es llevada principalmente con cuatro marcas de comprimidos, uno de liberación prolongada y tres de liberación convencional.

La coadministración de fenitoína y/o fenobarbital con carbamacepina produce en el estado estacionario de ésta menores niveles de concentración en comparación con monoterapia de carbamacepina.

Asumiendo que el volumen de distribución de los pacientes no sea el parámetro afectado por esta interacción, las vidas medias de carbamacepina en mono y politerapia calculadas son aproximadamente doce y seis horas, respectivamente, lo

que confirma la inducción metabólica de fenitoína y fenobarbital sobre carbamacepina^{10,11}. Estos valores de vida media son subestimaciones de los reales teniendo en cuenta el desconocido factor de biodisponibilidad de las formas farmacéuticas utilizadas y el uso en los cálculos de concentraciones mínimas y no medias de fármaco.

Las concentraciones de predosis de carbamacepina que se prevén para pacientes de 70 kg luego de administrar aproximadamente 1 g/día en el estado estacionario, son de 8 a 4 mg/l en régimen de monoterapia o asociado con fenitoína y/o fenobarbital, respectivamente.

La utilización de muestras predosis en pacientes equilibrados en estado estacionario ha resultado adecuada para la monitorización terapéutica en nuestro laboratorio, teniendo en cuenta su fiabilidad y aspectos de funcionamiento tales como horario del laboratorio, turnos de enfermería, comodidad para el paciente ambulatorio, etc.

Para la identificación de efectos secundarios asociados a la toma de medicación con carbamacepina ha resultado útil el análisis en muestras obtenidas entre dos y cuatro horas posdosis.

La correcta utilización de estas sustancias anti-epilépticas en cuanto a posologías eficaces y seguras, como también la conveniencia o no de asociaciones y la evolución clínica favorable de los pacientes, aunque no haya sido discutida en este trabajo, fue un hecho objetivamente observable que concuerda con la experiencia mundial de esta práctica farmacéutica.

Bibliografía

1. Sawchuk RK, Pepin SM, Leppik IE y Gurnit AJ. Rapid and slow release of phenytoin in epileptic patients at steady state: Assessment of relative bioavailability utilizing Michaelis-Menten parameters. *J Pharmacokin Biopharm* 1982; 10:383-391.
2. Martis L y Levy RH. Bioavailability calculations for drugs showing simultaneous first-order and capacity-limited elimination kinetics. *J Pharmacokin Biopharm* 1973; 1:283-294.
3. García MJ, Alonso AC y Domínguez-Gil A. Monitorización de Antiepilepticos (III). Aplicación de la cinética Michaeliana en los tratamientos con Difenhilhidantoína. *Rev AEFH* 1986; 10:217-224.
4. Lund L. Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels. A prospective three-year study in ambulant patients with generalized epileptic seizures. *Arch Neurol* 1974; 31:289-294.
5. Evans WE y Oellerich M. Monitorización de fármacos. *Guía Clínica*. Abbott Científica SA, 1984.
6. Fagiolino P, Savio E y Stareczek S. Linear relationship in systems with non linear kinetics. *Eur J Drug Metabolism Pharmacokin Special Issue* 1991; 3:485-496.
7. Huidberg EF y Dam M. Clinical pharmacokinetics of anti-convulsants. *Clin Pharmacokin* 1976; 1:161-188.
8. Armijo JA. Niveles plasmáticos de antiepilepticos y psicofármacos (I y II). En Esplunges J ed. *Sistema nervioso central*. Fundación García Muñoz 1981; 543-607.
9. Macphee GJA, Bulter E y Brodie MJ. Intradose and circadian variation in circulating carbamazepine and its epoxide in epileptic patients: A consequence of autoinduction of metabolism. *Epilepsia* 1987; 28:286-294.
10. Hanster PD. *Drug Interaction*. 4th Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1979.
11. Mackichan JJ y Kutt H. Carbamazepine in Individualizing Drug Therapy. *Practical Applications of Drug Monitoring*. Carbamazepine, Ethosuximide, Phenobarbital, Primidone, Phenytoin and Valproic Acid. Finn L Andrew and Taylor J William Editors 1981; 2:2-25.
12. Bertilson L. Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. *Clin Pharmacokin* 1978; 3:128-143.