

C L I N I C A

CASO CLINICO: FENITOINA

Un paciente adulto (edad: 51 años; peso: 54 Kg; altura: 150 cm; creatinina sérica: 0,8 mg/dl y albúmina sérica: 4,5 g/dl) ingresa en el hospital con crisis epilépticas. Se le administra fenitoína sódica en forma de cápsulas (Neosidan-toína®, 100 mg) de acuerdo al siguiente esquema posológico:

Fecha	Hora	Dosis
5-5-92	09:00	300
5-5-92	13:00	300
5-5-92	20:00	200
6-5-92	13:00	300

El día 7-05-1992 a las 10:50 h se determina un nivel de 20,41 mg/l. Con esta información se hace una estimación individual de los parámetros farmacocinéticos utilizando para su estimación el algoritmo bayesiano y con ellos se realiza

Fecha	Hora	Dosis
4-5-92	13:00	300
4-5-92	20:00	200

una simulación de la evolución de los niveles séricos del fármaco en el paciente, recogiéndose todo ello en el informe presentado en la Figura 1.

Considerando que el margen terapéutico de fenitoína en pacientes con función renal normal es de 10-20 mg/l, se determina, mediante la opción "Dose calculator" el tiempo que debe transcurrir hasta que los niveles del fármaco presenten un valor de 12 mg/l y se establece un régimen de dosis múltiple, es decir, una dosis de mantenimiento y un intervalo posológico que garanticen la eficacia y seguridad del tratamiento. Los informes presentados en las Figuras 2 y 3 recogen la simulación correspondiente a la administración de 250 y 300 mg/día de fenitoína respectivamente.

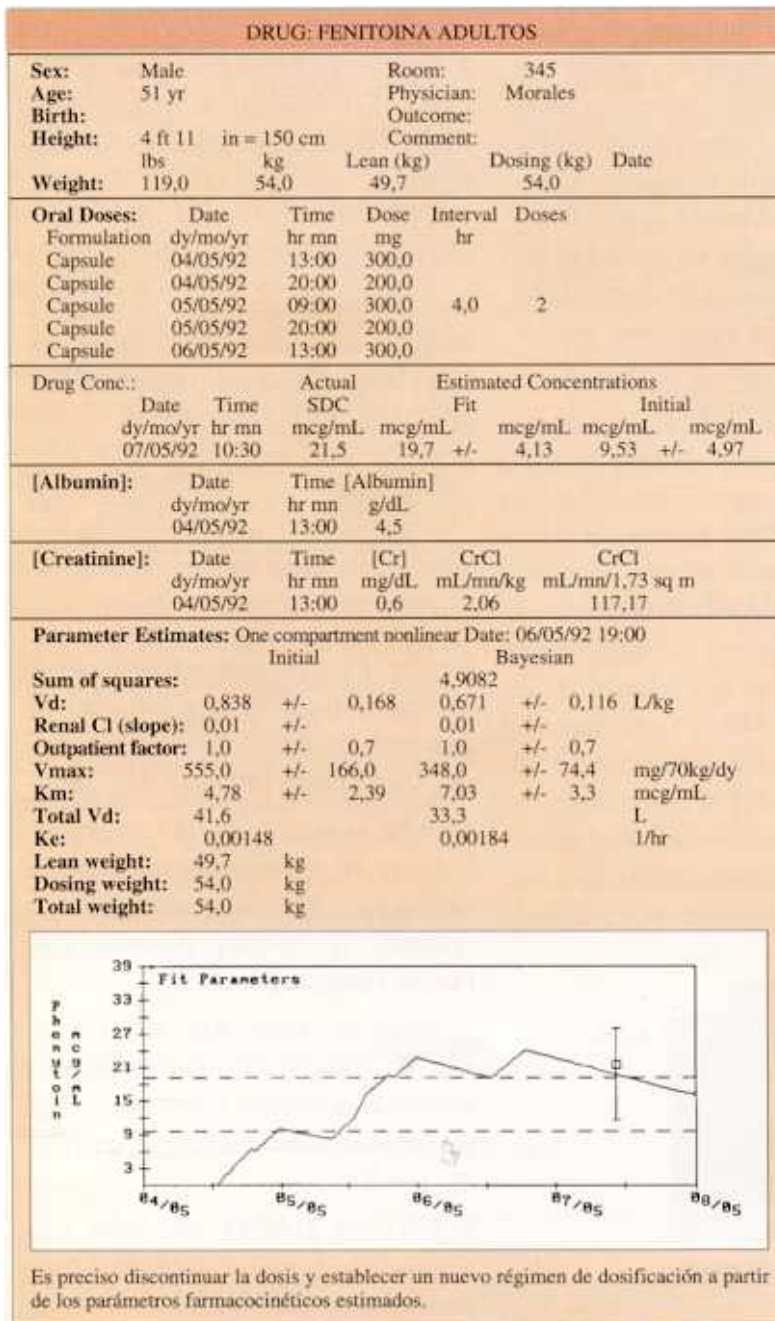


Figura 1

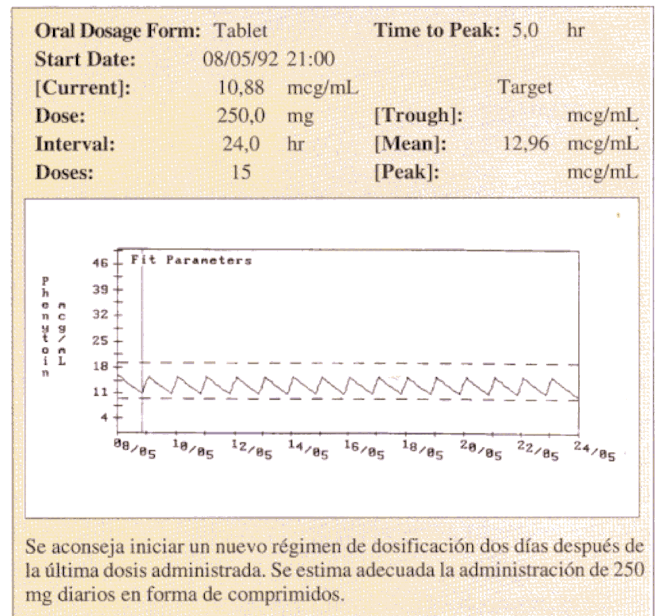


Figura 2

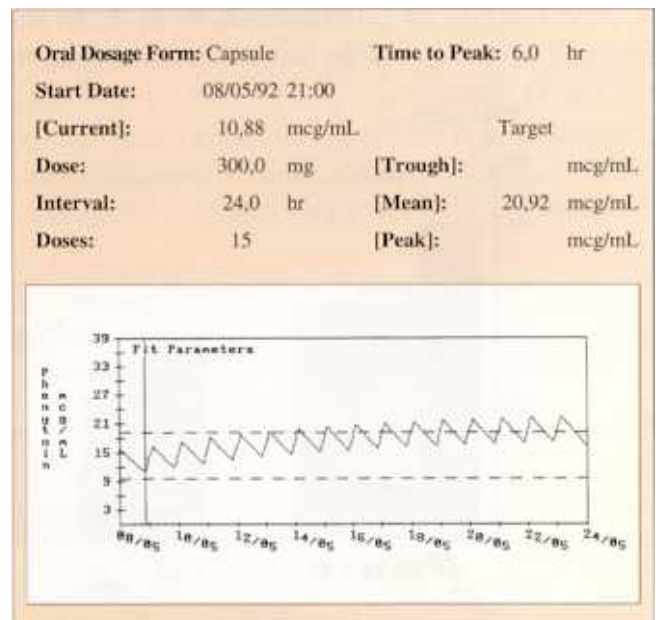


Figura 3

Oral Doses:	Date	Time	Dose	Interval	Doses
Formulation	dy/mo/yr	hr mn	mg	hr	
Capsule	04/05/92	13:00	300,0		
Capsule	04/05/92	20:00	200,0		
Capsule	05/05/92	09:00	300,0	4,0	2
Capsule	05/05/92	20:00	200,0		
Capsule	06/05/92	13:00	300,0		
Capsule	08/05/92	21:00	300,0	24,0	21

Drug Conc.:		Actual	Estimated Concentrations		
Date	Time	SDC	Fit	Initial	
dy/mo/yr	hr mn	mcg/mL	mcg/mL	mcg/mL	mcg/mL
07/05/92	10:30	21,5	20,02 +/-	2,86	9,53 +/-
27/05/92	21:00	21,0	20,76 +/-	7,99	3,39 +/-

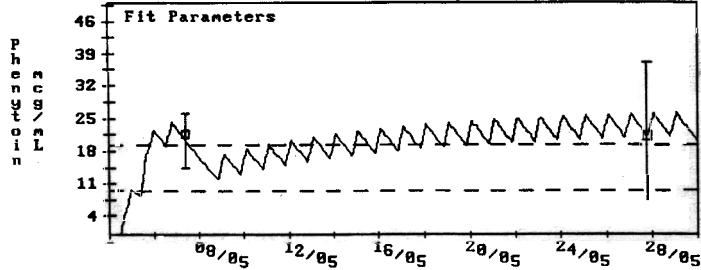
[Albumin]:	Date	Time	[Albumin]
	dy/mo/yr	hr mn	g/dL
	04/05/92	13:00	4,5

[Creatinine]:	Date	Time	[Cr]	CrCl	CrCl
	dy/mo/yr	hr mn	mg/dL	mL/mn/kg	mL/mn/1,73 sq m
	04/05/92	13:00	0,6	2,06	117,17

Parameter Estimates: One compartment nonlinear Date: 29/05/92 03:00

	Initial	Bayesian
Sum of squares:		5,0672

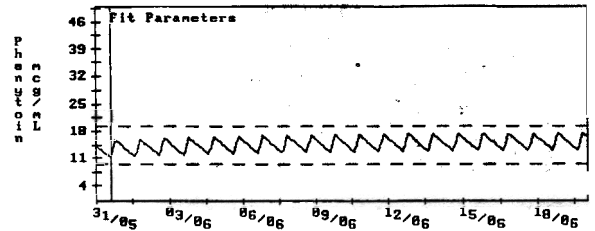
Vd:	0,838 +/-	0,168	0,697 +/-	0,085	L/kg
Renal Cl (slope):	0,01 +/-		0,01 +/-		
Outpatient factor:	1,0 +/-	0,7	1,0 +/-	0,7	
Vmax:	555,0 +/-	166,0	329,0 +/-	41,0	mg/70kg/dy
Km:	4,78 +/-	2,39	7,31 +/-	3,35	mcg/mL
Total Vd:	41,6		34,6		L
Ke:	0,00148		0,00177		1/hr
Lean weight:	49,7	kg			
Dosing weight:	54,0	kg			
Total weight:	54,0	kg			



Es preciso discontinuar la dosis y establecer un nuevo régimen de dosificación a partir de los parámetros farmacocinéticos estimados.

Figura 4

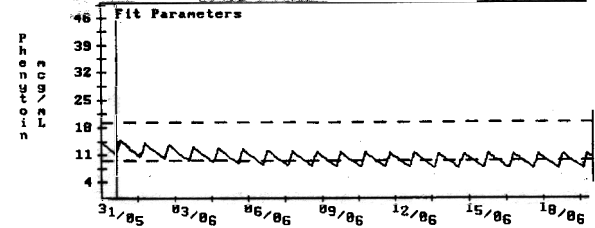
Oral Dosage Form:	Tablet	Time to Peak:	5,0 hr
Start Date:	31/05/92 15:00	[Current]:	11,1 mcg/mL Target
Dose:	250,0 mg	[Trough]:	mcg/mL
Interval:	24,0 hr	[Mean]:	15,13 mcg/mL
Doses:	20	[Peak]:	mcg/mL



Se aconseja iniciar un nuevo régimen de dosificación dos días después de la última dosis administrada. se estima adecuada la administración de 250 mg diarios en forma de comprimidos

Figura 5

Oral Dosage Form:	Capsule	Time to Peak:	4,0 hr
Start Date:	31/05/92 15:00	[Current]:	11,1 mcg/mL Target
Dose:	200,0 mg	[Trough]:	mcg/mL
Interval:	24,0 hr	[Mean]:	9,17 mcg/mL
Doses:	20	[Peak]:	mcg/mL



Si no se desea cambiar de forma farmacéutica (cápsula), se planteará un problema de infradosificación (dosis 200 mg) o sobredosificación (300 mg) ya que la dosis que precisa el paciente es de 250 mg.

Figura 6

Oral Dosage Form:	Capsule	Time to Peak:	6,0 hr
Start Date:	31/05/92 15:00	[Current]:	11,1 mcg/mL Target
Dose:	300,0 mg	[Trough]:	mcg/mL
Interval:	24,0 hr	[Mean]:	24,65 mcg/mL
Doses:	20	[Peak]:	mcg/mL

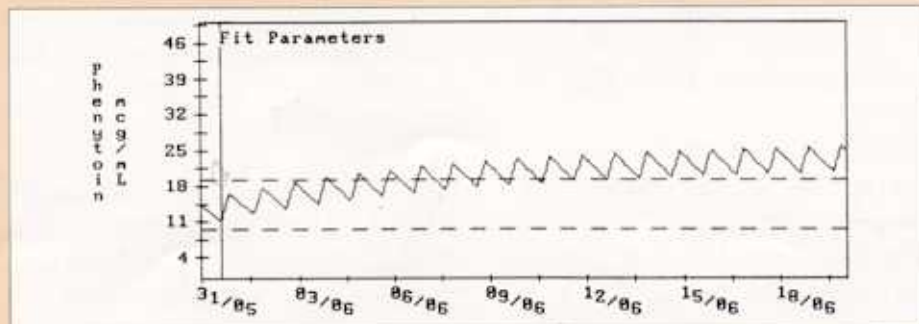


Figura 7

De acuerdo a estos resultados se aconseja iniciar el tratamiento 2 días después de la última dosis, con 250 mg diarios. El hecho de que las cápsulas no sean fraccionables hacen aconsejable la administración de comprimidos. No obstante, el clínico, con objeto de no cambiar la forma farmacéutica con la que inició el tratamiento, decide administrar 300 mg/día, y monitorizar los niveles séricos del fármaco en el paciente 3 semanas más tarde. En esta fecha el paciente presenta un nivel mínimo de equilibrio al final

del intervalo de 21 mg/l. Los resultados de los parámetros y evolución de niveles en el paciente, estimados con esta información adicional se recoge en el informe de la Figura 4. Las pautas recomendadas para mantener los niveles terapéuticos de fenitoína en el paciente se recogen en el informe presentado en la Figura 5. De nuevo se pone de manifiesto que el paciente requiere una dosis de 250 mg/día, ya que al presentar este fármaco una cinética de tipo no lineal, pequeñas modificaciones en las dosis

pueden dar lugar a importantes cambios en los niveles séricos del fármaco. Se presentan también los informes de simulación correspondiente a la administración de dosis de 200 y 300 mg/día que indican situaciones de infra y sobredosificación respectivamente (Figuras 6 y 7).

M^a José García Sánchez
Catedrática de Farmacia y Tecnología
Farmacéutica
Universidad de Salamanca

VI CONGRESO DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE TRASPLANTE DE ORGANOS (ESOT)

El pasado mes de octubre durante los días 25 al 28 se celebró en Rodas (Grecia) el VI Congreso de la Sociedad Europea de Trasplante de Organos con una asistencia de más de 1.400 profesionales.

Veintiséis presentaciones orales y 6 posters mostraron los avances de los estudios clínicos que se están realizando en la actualidad con Tracolimus (FK506).

Asimismo, se presentaron 2 posters sobre MEGX mostrando los beneficios de este marcador en el proceso de selección de donantes (valoración de hígados donantes) y como indicador de rechazo hepático agudo.

C U R S O S Y S E M I N A R I O S

XII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGIA CLINICA

Cádiz, 23, 24 y 25 de Marzo de 1994

Secretaría Técnica: Viajes Iberia Congresos

C/ Tetuán, 24 - 41001 Sevilla

Tfno: (95) 4224095

Organiza: Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario. Puerto Real (Cádiz). Tfno: (956) 470100 Ext 1482.

CURSO DE DOCTORADO "MONITORIZACION DE LOS NIVELES SERICOS DE FARMACOS"

Santander, 14-26 de Febrero de 1994

Organiza: Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Cantabria y Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de Valdecilla.

VIII SIMPOSIUM EN NUEVOS MEDICAMENTOS EN TERAPIA DEL CANCER

Amsterdam (Holanda), 15-18 de Marzo de 1994

Información: EORTC New Drug Development Office.

Attn: 8th NCI-EORIC Symposium

Free University Hospital De Boelelaan 1117

NL-1081 HV Amsterdam, Holand

Tf: 205487881 Fax: 205486101

II SIMPOSIUM INTERNACIONAL SOBRE MEDIDAS Y CINETICA DE LOS EFECTOS IN VIVO DE LOS MEDICAMENTOS

Amsterdam (Holanda), 14-16 de Abril de 1994

Información: Mrs. F.J. Velthorst PO Box 9502

2300 Leiden Holanda

Tf: 71274341 Fax: 71274277

III CONGRESO NACIONAL DE LABORATORIO CLINICO. IX CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACION ESPAÑOLA DE FARMACEUTICOS ANALISTAS. XLI CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACION ESPAÑOLA DE BIOPATOLOGOS

Sevilla, 28-30 de Abril de 1994

Información: Asociación Española de Farmacéuticos Analistas C/ Toledo, 46 - 1º 28005 Madrid.

Asociación Española de Biopatología Médica

C/ Pedro Rico, 31 - 2º D 28009 - Madrid

Tf: (91) 3150678

FIRST MILAN INTERNATIONAL MEETING ON LIVER TRANSPLANTATION

Palazzo delle Stelline - Milán, 20-21 de Mayo de 1994

Secretaría Organización: Marben Srl.

Vía Procaccini, 24 I-20154 - Milán Tf: (02) 312839