

## CASO CLINICO: INTOXICACION ACCIDENTAL POR FENITOINA

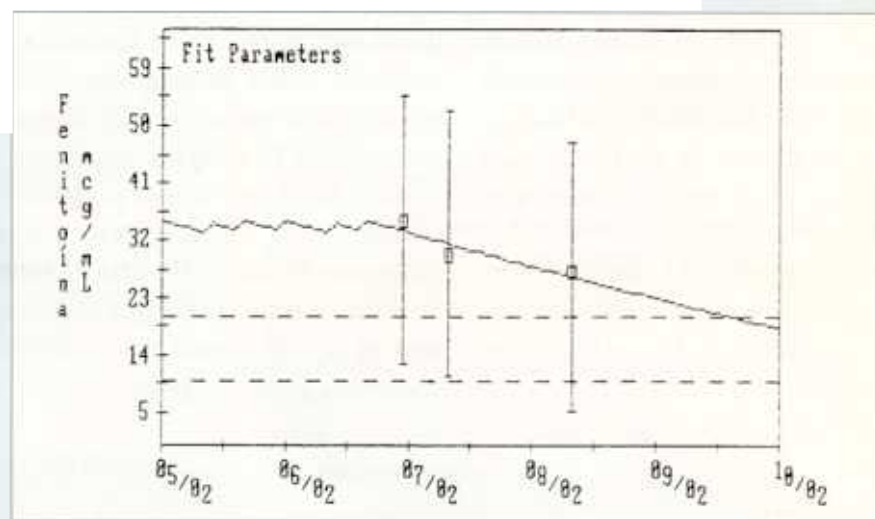
Guevara Serrano, J.; Urbieto Sanz, E.; Acebal Gómez, I.

*Hospital General. Servicio de Farmacia. Valencia.*

**P**aciente epiléptica de 59 años de edad en tratamiento con epilantín (fenitoína + fenobarbital) que acude a puertas de urgencias del Hospital por presentar, desde hace una semana, vértigos, ataxia y disartria.

A la paciente, que crónicamente tomaba 1 comprimido de epilantín cada 12 horas, se le había aumentado la dosis desde hacía un mes a 1 comprimido cada 8 horas, por lo que se sospechó intoxicación por fenitoína. Se realizaron 3 determinaciones de niveles plasmáticos de antiepilépticos, cuyos resultados aparecen representados en la Tabla I. Se estimaron los parámetros farmacocinéticos aplicando un algoritmo bayesiano (PKS) (Fig. 1). La paciente fue dada de alta con un tratamiento de epilantín 1 comprimido c/12 horas; estimándose con esta pauta unos niveles en el estado estacionario de 10,5 µg/ml.

Nueve días después del alta, la paciente acude a consulta por dolor abdominal en epigastrio. Se le practica una ecografía abdominal,



	Initial		Bayesian		
Sum of squares:			6.1946		
Vd:	0.8 ± 0.16		0.798 ± 0.15		L/kg
Renal Cl (slope):	0.01 ±		0.01 ±		
Outpatient factor:	1.0 ± 0.7		1.0 ± 0.7		
Vmax:	515.0 ± 155.0		261.0 ± 22.7		mg/70 kg/d
Km:	5.0 ± 2.5		6.98 ± 3.35		mcg/mL
Total Vd:	42.7		42.6		L
Ke:	0.000846		0.000848		1/hr
Lean weight:	53.4 kg				
Dosing weight:	65.0 kg				
Total weight:	65.0 kg				

Figura 1. Evolución de los niveles plasmáticos y parámetros farmacocinéticos estimados en el primer ingreso

TABLA I. Evolución de los niveles plasmáticos de antiepilépticos durante el primer ingreso.

Tiempo transcurrido desde la última dosis	Niveles plasmáticos de fenobarbital (µg/ml)	Niveles plasmáticos de fenitoína (µg/ml)
9 h	34	35
18 h	29,8	29,5
42 h	29	27

observándose hepatomegalia con múltiples imágenes hiperecogénas metastásicas, ingresando en el hospital una semana más tarde (el 26/2/95) para búsqueda de la neo primaria, diagnosticándosele neo de colon con metástasis hepáticas. Se le practica una hemicolectomía derecha, habiéndose suspendido cinco

días antes el tratamiento antiepiléptico, de manera que el día de la intervención presentaba unos niveles de 5,2 µg/ml de fenitoína y 13 µg/ml de fenobarbital. El neurólogo le pauta fenitoína sódica intravenosa 100 mg cada 8 horas, pero por error se le administra el vial entero (250 mg) cada 8 horas.

El 24/3/95 la paciente refiere vértigos y mareos por las mañanas. En días posteriores se le aprecia somnolencia, debilidad y dificultad en el habla. El 27/3/95 se le suspende la fenitoína intravenosa, presentando unos niveles plasmáticos de fenitoína de 46 µg/ml. A partir de este momento se le realizan controles diarios de fenitoína hasta que los niveles llegan a 18 µg/ml, reanudándose entonces la administración de fenitoína. En la Fig. 2 se

reseñan las dosis de fenitoína administradas durante el segundo ingreso y en la Fig. 3 los niveles plasmáticos hallados. En la Fig. 4 se representa la curva de niveles plasmáticos junto con los parámetros farmacocinéticos.

La paciente fue dada de alta con una dosis de 1 comprimido de 100 mg de fenitoína cada 8 horas, con los que se estiman unos niveles en el estado estacionario de 10,4 µg/ml. Obsérvese que con una dosis muy parecida de fenitoína, la paciente había presentado niveles tóxicos con anterioridad, cuando tomaba la fenitoína asociada a fenobarbital, por lo que podríamos encontrarnos frente a una interacción paradójica en la que el fenobarbital inhibe de forma competitiva el metabolismo de la fenitoí-

na. Comparando la Fig. 1 con la 4 vemos como el valor de Km disminuye al suprimir el fenobarbital. Si consideramos únicamente el tramo de la curva en que recibió la fenitoína intravenosa (del 16/3/95 al 10/4/95) para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se obtiene el mismo valor de Km y de Vm.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Murphy JM, Motiwala R, Devinsky O: Phenytoin intoxication. *Sout Med J* 1991; 84 (10): 1.199-1.204.
- 2.- Jiménez MC, Duran JA, Galan F: Phenytoin toxicity and management. *Rev Esp Neurol* 1994; 9 (2): 101.
- 3.- Ferriols R, García J, Claramonte T, Aleixandre MJ, Ibáñez E, Bea M: Intoxicación por fenitoína: interacción paradójica fenitoína-fenobarbital. *Farm Hosp* 1994; 18 (1): 56-58.

## PHENYTOIN

## ADULT (18-65)

### Intravenous dose History:

IV Form	Date Dy/mo/yr	Time hr mn	Duration minutes	Rate mg/hr	Amount mg	Interval hr	Doses
Phenytoin sodium	16/03/95	07:30	60	250.0	250.0	8.0	34
Phenytoin sodium	06/04/95	09:00	60	50.0	50.0	12.0	4
Phenytoin sodium	08/04/95	07:30	60	50.0	50.0	8.0	7
Phenytoin sodium	12/04/95	15:30	60	125.0	125.0	8.0	9

### Oral Dose History:

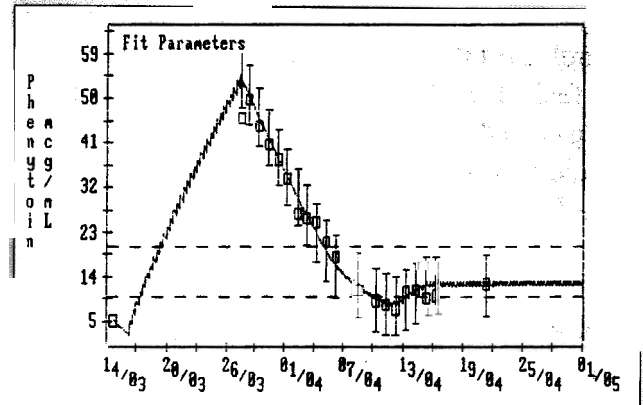
Dosage form	Date dy/mo/yr	Time hr mn	Dose mg	Interval hr	Doses
Tablet	10/04/95	15:30	50.0	8.0	3
Tablet	11/04/95	15:30	100.0	8.0	3
Tablet	15/04/95	15:30	100.0	8.0	50

Figura 2. Dosis de fenitoína administradas durante el segundo ingreso.

### NIVELES PLASMATICOS INICIALES ESTIMADAS

fecha d/m/añ	hora hr mn	SDC µg/ml	ajustadas µg/ml	iniciales µg/ml
14/3/95	18:00	5.2	5.2	5.2
27/3/95	12:30	46.0	54.07 ± 3.13	60.42 ± 24.79
28/3/95	07:00	49.4	50.62 ± 3.04	50.75 ± 25.53
29/3/95	08:00	44.3	46.06 ± 2.96	38.37 ± 26.58
30/3/95	08:00	40.6	41.81 ± 2.92	27.31 ± 27.27
31/3/95	07:30	37.3	37.77 ± 2.91	17.47 ± 26.97
01/4/95	07:00	33.7	33.84 ± 2.94	9.05 ± 24.09
02/4/95	07:30	26.6	29.87 ± 2.98	2.87 ± 14.92
03/4/95	07:30	25.5	26.12 ± 3.04	0.47 ± 3.87
04/4/95	07:00	24.9	22.59 ± 3.	0.05 ± 0.54
05/4/95	07:00	21.0	19.14 ± 3.18	0.01 ± 0.06
06/4/95	07:30	18.0	15.79 ± 3.24	0.0 ± 0.01
08/4/95	07:30	10.9	11.87 ± 3.28	0.79 ± 0.59
10/4/95	07:30	9.1	9.54 ± 3.21	1.46 ± 1.06
11/4/95	07:30	8.2	8.37 ± 3.12	1.31 ± 1.08
12/4/95	07:30	7.4	8.13 ± 3.02	2.33 ± 1.34
13/4/95	07:30	11.0	9.17 ± 2.94	4.32 ± 2.17
14/4/95	07:30	11.1	10.52 ± 2.92	5.9 ± 3.2
15/4/95	07:00	9.5	11.81 ± 2.93	7.07 ± 4.15
16/4/95	07:00	10.2	12.08 ± 2.95	6.31 ± 4.77
21/4/95	07:30	12.4	11.31 ± 3.01	3.86 ± 3.48

Figura 3. Niveles de fenitoína experimentales y estimados durante el segundo ingreso.



#### One compartment non linear      Parameter Estimates Date: 02/05/95 01:30

#### INITIAL

**Sum of squares:**

<b>Vd:</b>	0.8	±	0.16
<b>Renal Cl (slope):</b>	0.01	±	
<b>Outpatient factor:</b>	1.0	±	0.7
<b>Vmax:</b>	515.0	±	155.0
<b>Km:</b>	5.0	±	2.5
<b>Total Vd:</b>	42.7		
<b>Ke:</b>	0.0017		
<b>Lean weight:</b>	53.4 kg		
<b>Dosing weight:</b>	65.0 kg		
<b>Total weight:</b>	65.0 kg		

#### BAYESIAN

<b>Sum of squares:</b>	26.6571		
<b>Vd:</b>	1.58	±	0.0852 L/kg
<b>Renal Cl (slope):</b>	0.01	±	
<b>Outpatient factor:</b>	1.0	±	0.7
<b>Vmax:</b>	327.0	±	16.6 mg/70 kg/d
<b>Km:</b>	4.0	±	1.26 mcg/mL
<b>Total Vd:</b>	84.1		L
<b>Ke:</b>	0.000861		1/hr

Figura 4. Evolución gráfica de los niveles plasmáticos durante el segundo ingreso.