

# Manual de rotación del residente por la Unidad de Farmacocinética Clínica

PKGen

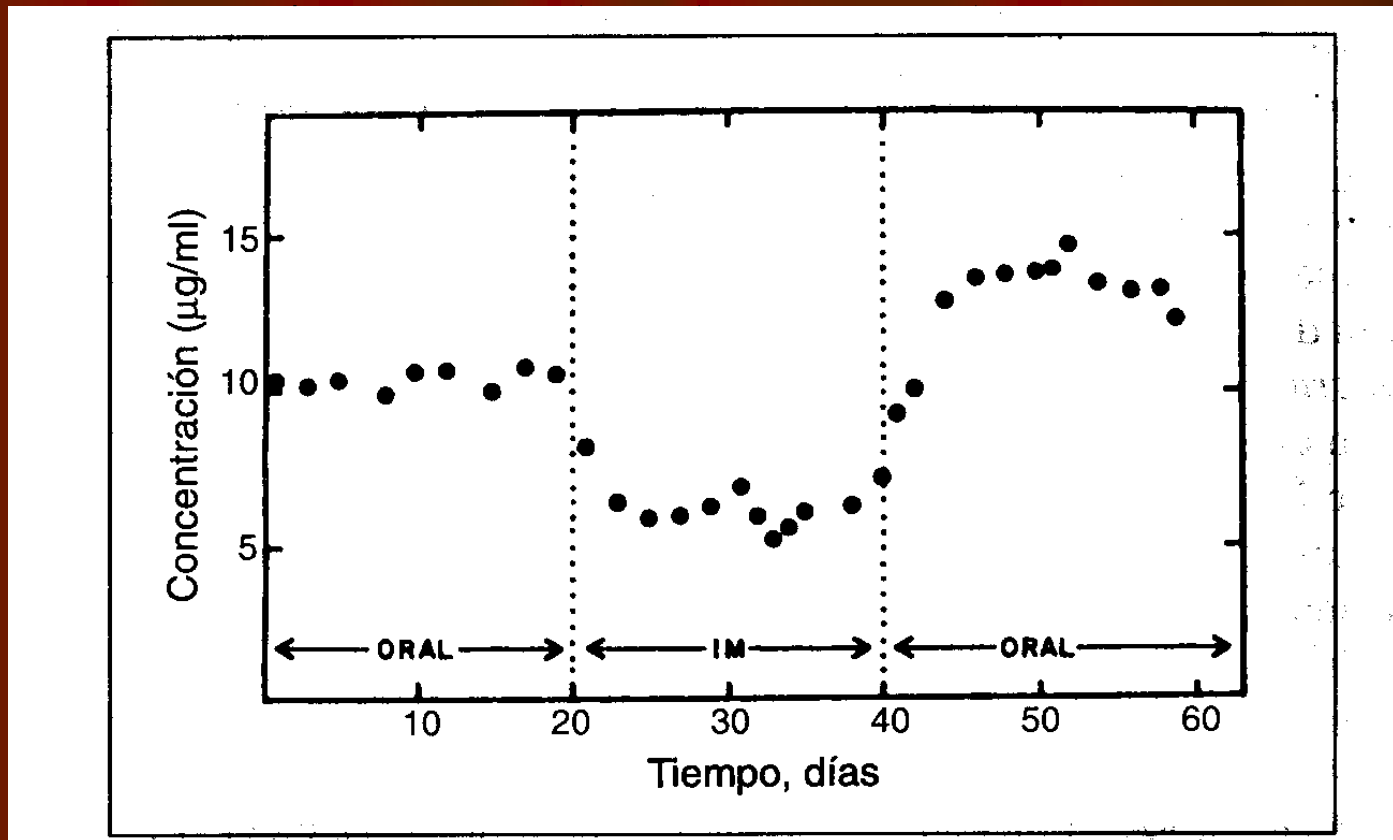
# Fenitoína

Características farmacocinéticas  
Monitorización de concentraciones

# Absorción

- Se absorbe de forma completa por vía oral (BD= 90-95%).
- Suele absorberse en el duodeno.
- No existe metabolismo de primer paso.
- La absorción de fenitoína es saturable.
- Existe ciclo enterohepático.
- La absorción oral de la fenitoína es afectada por el tamaño de partícula. Así, algunas marcas comerciales pueden absorberse más rápidamente que otras.

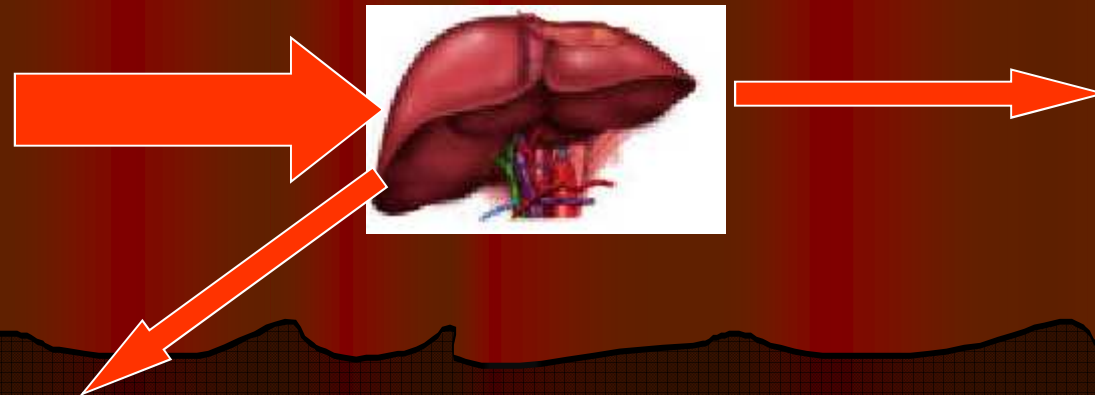
# Absorción IM fenitoína



Niveles plasmáticos de fenitoína tras el cambio de vía oral a im en pacientes epilépticos

# Metabolismo capacidad limitada

- Los niveles del fármaco NO aumentan de forma proporcional al incremento de la dosis debido a la limitada capacidad de los enzimas responsables del metabolismo.



# Situaciones donde se altera el metabolismo de la fenitoína

	Situación	Ejemplo
↑ $V_{máx}$	Inducción enzimática	Admon FNB o CBZ
↓ $V_{máx}$	Cirrosis hepática	↓ Actividad enzimática
↑ $K_m$	Inhibición competitiva	Admon cimetidina
↓ $K_m$	↓ Unión a PP	↓ Albúmina o admon VLP

# Monitorización de la fenitoína

# Determinación de los parámetros de Michaelis-Menten

## Ecuación de Lineweaver-Burke

$$v = \frac{V_{\max} \times C}{K_m + C}$$

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m + C}{V_{\max} \times C}$$

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{\max} \times C} + \frac{1}{V_{\max}}$$

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{\max} \times C} + \frac{1}{V_{\max}}$$

- V= Ritmo de metabolización de la fenitoína (mg/d)
- V<sub>máx</sub>=Capacidad metabólica máxima (mg/d)
- K<sub>m</sub>= Concentración de fenitoína a la cual V será la mitad de V<sub>máx</sub> (mg/ml)
- C= Concentración promedio de fenitoína en el estado estacionario



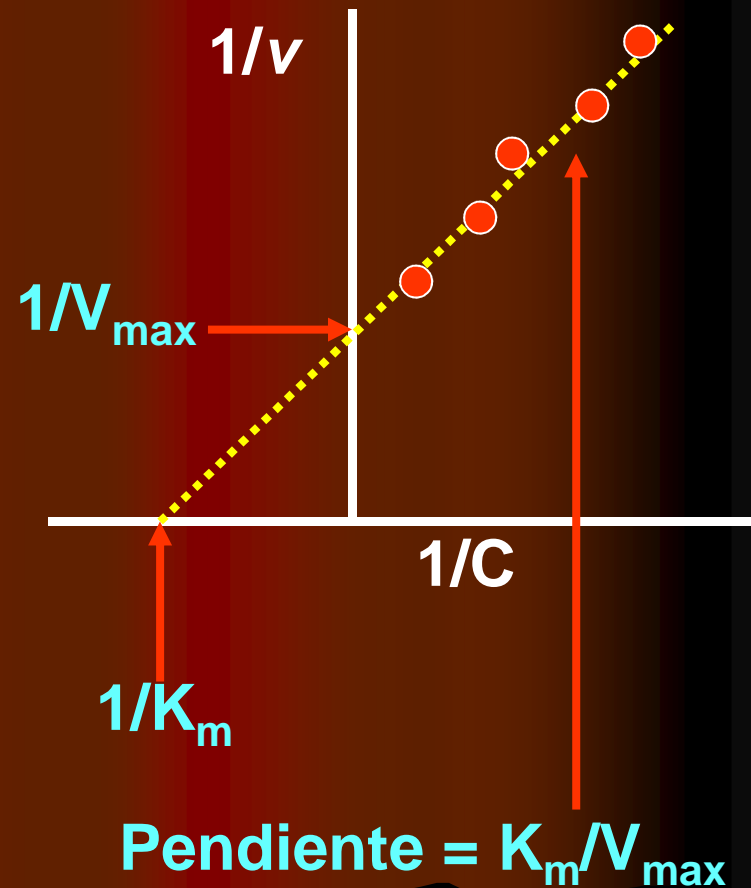
# Determinación de los parámetros de Michaelis-Menten

## Ecuación de Lineweaver-Burke

$$v = \frac{V_{\max} \times C}{K_m + C}$$

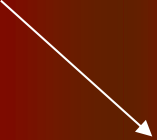
$$\frac{1}{v} = \frac{K_m + C}{V_{\max} \times C}$$

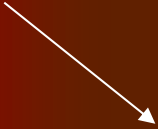
$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{\max} \times C} + \frac{1}{V_{\max}}$$



# Aclaramiento de la fenitoína

$$\text{Dosis}/\tau = \text{Cl} * \text{Cpss}$$

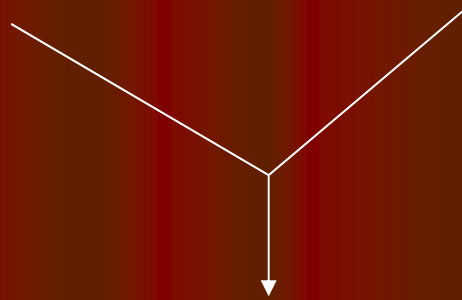

$$\frac{V_m * \text{Cpss}}{K_m + \text{Cpss}} = \text{Cl} * \text{Cpss}$$


$$\text{Cl} = \frac{V_m}{K_m + \text{Cpss}}$$

# Semivida de eliminación

$$Cl = Ke * Vd = 0,693 * Vd / t_{1/2}$$

$$Cl = \frac{Vm}{Km + Cpss}$$

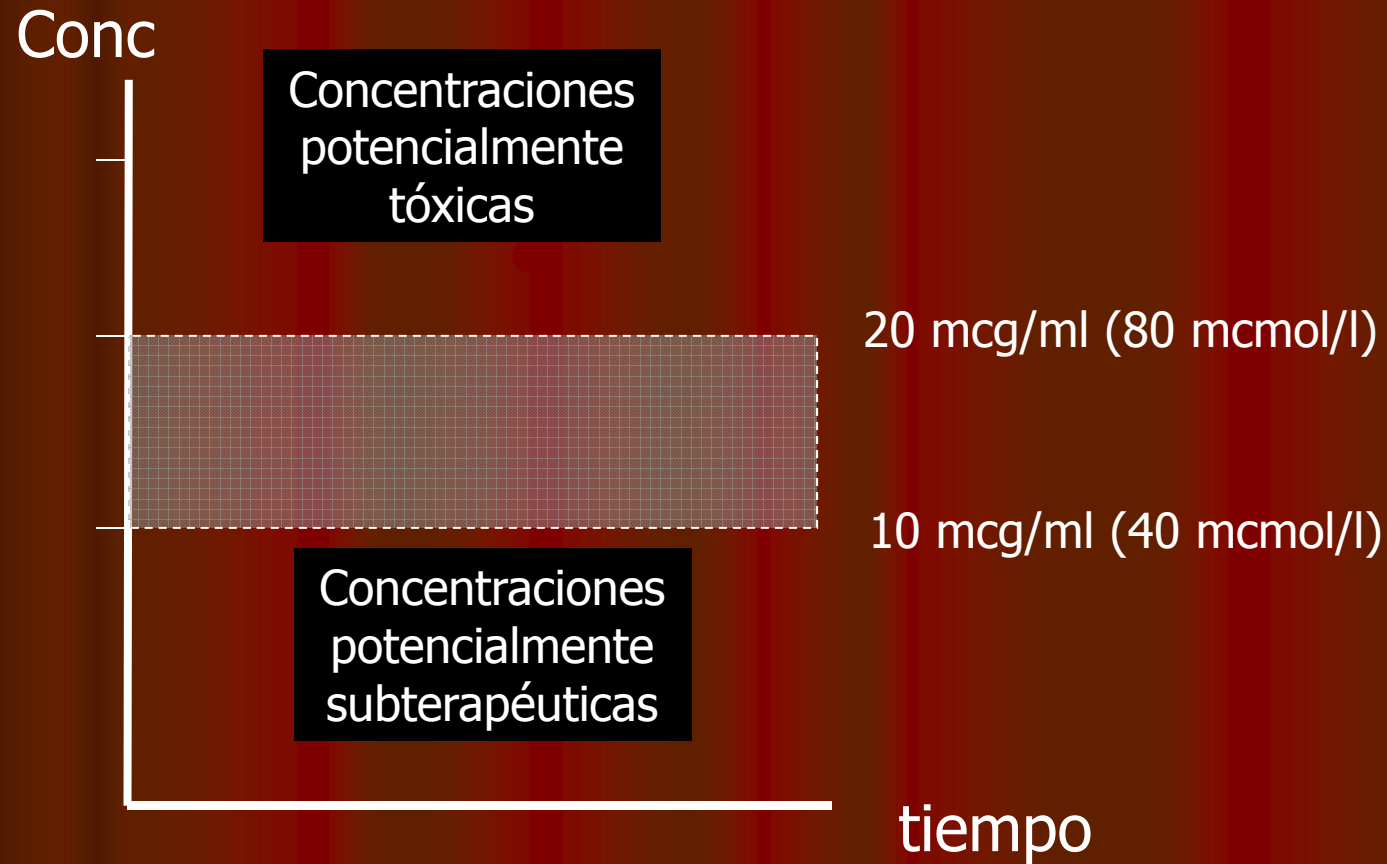


$$t_{1/2} = \frac{0,693 * Vd}{Vm} (Km + Cpss)$$

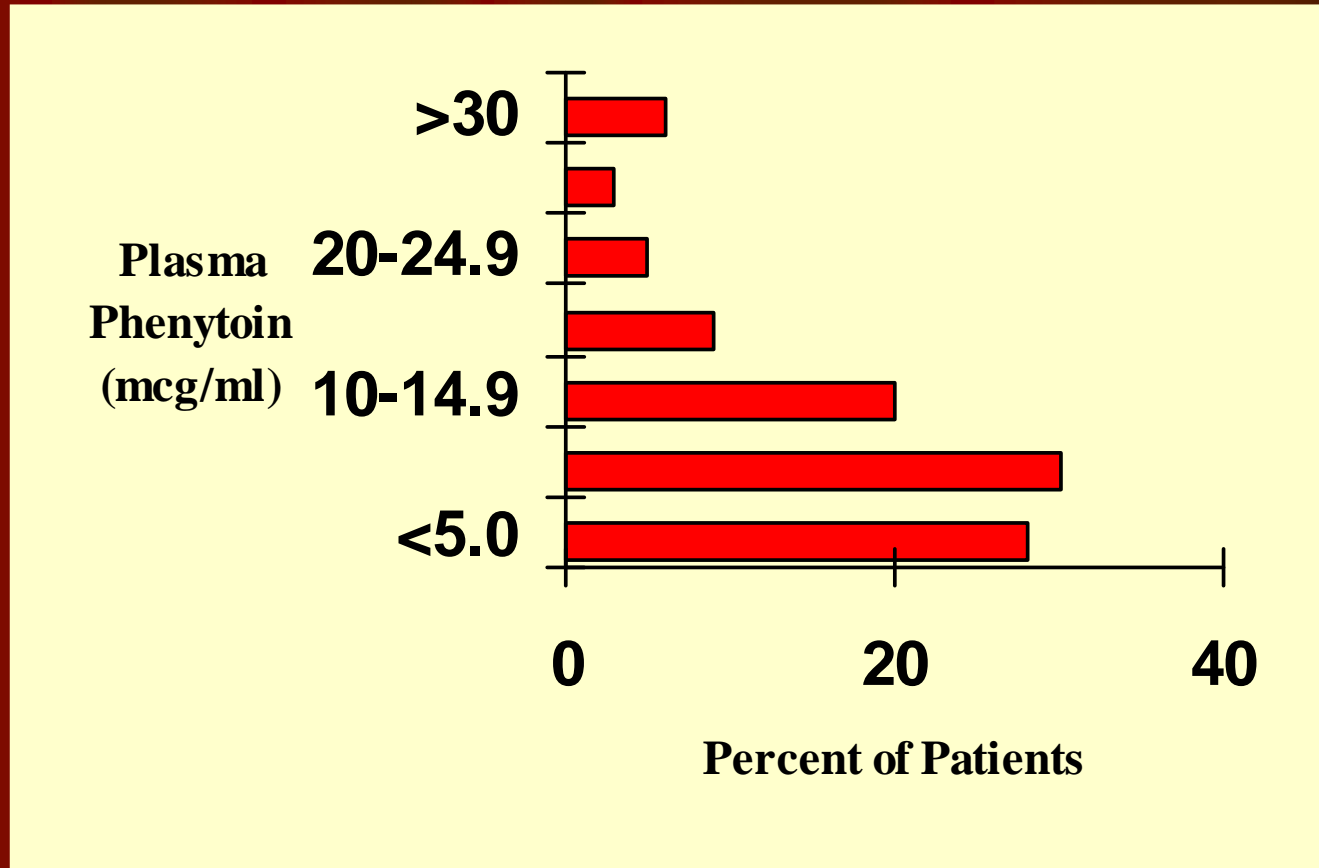
# Tiempo para alcanzar el estado estacionario

$$t_{90\%} = \frac{K_m * V_d}{(V_{\max} - Dosis / \tau)^2} * (2.3 * V_{\max} - 0.9 * Dosis / \tau)$$

# Margen terapéutico de la fenitoina



Frecuencia de concentraciones plasmáticas de fenitoina en un grupo de pacientes ambulatorios, todos ellos con 300 mg/ día.

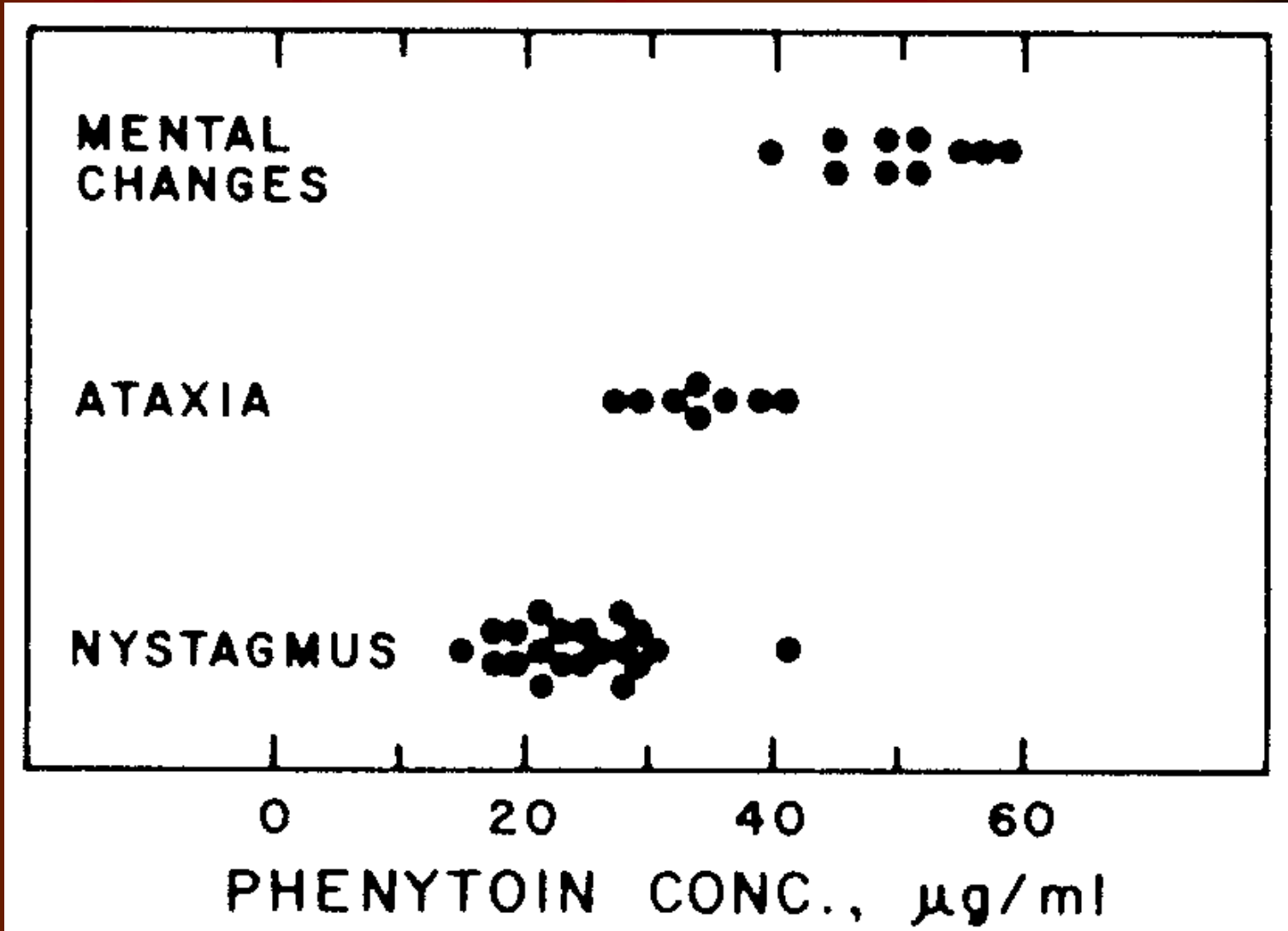


(Data from: Koch-Weser J. *Eur J Clin Pharmacol* 9:1-8, 1975)

## Relación entre el control de las crisis y las concentraciones séricas de fenitoína.

Fenitoína Conc (mg/L)	# Pacientes	# Pts sin convulsiones durante 2 meses	% Libre crisis convulsivas
0 to 9.9	95	41	43
10 to 19.9	33	24	72
>20	20	19	95

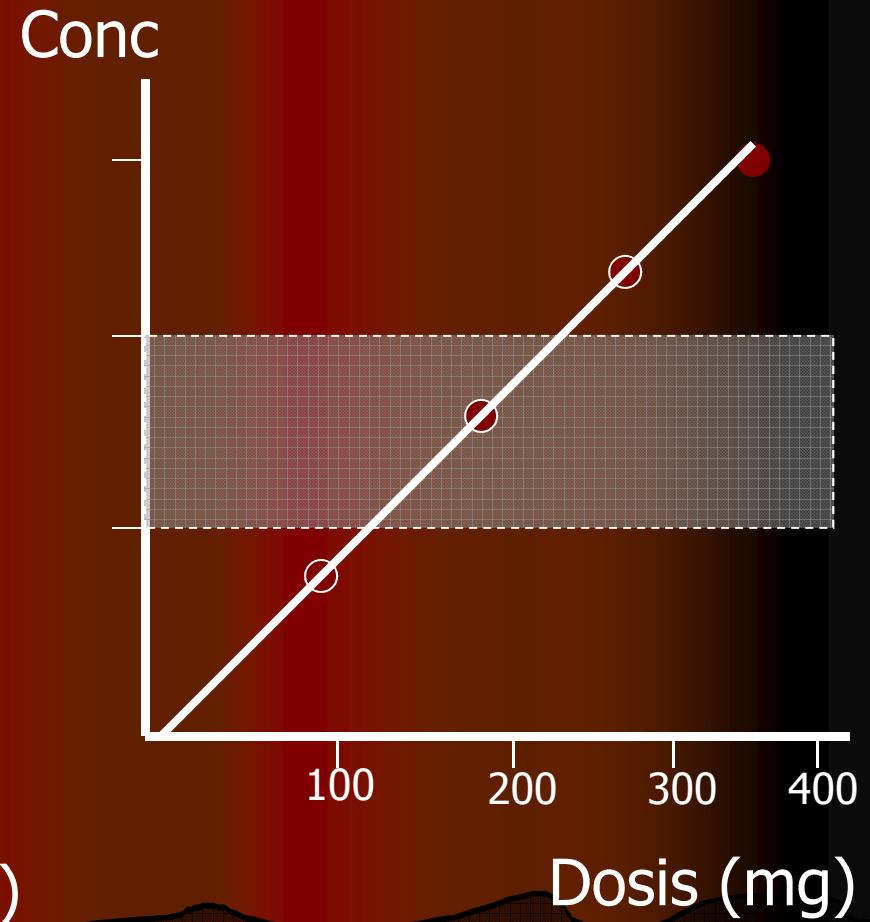
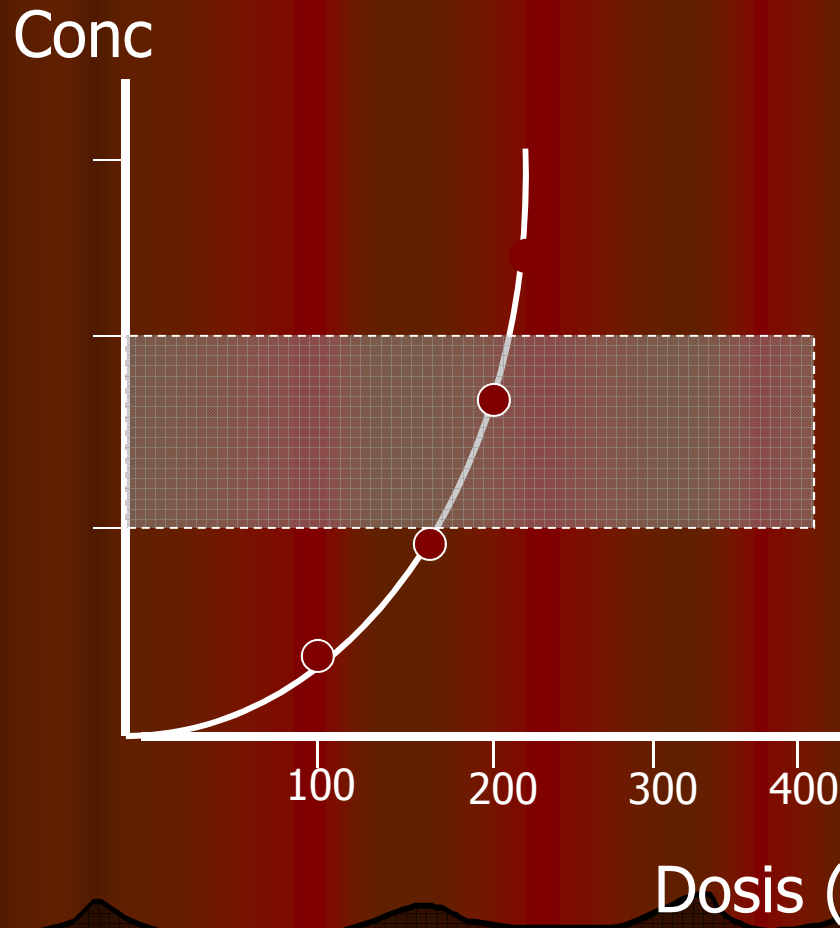
(Data from Lund L. *Biological Effects of Drug in Relation to Their Plasma Concentration*.  
Davies DS, Pritchard BNC (Eds), MacMillan Press, 1973, p. 227.)



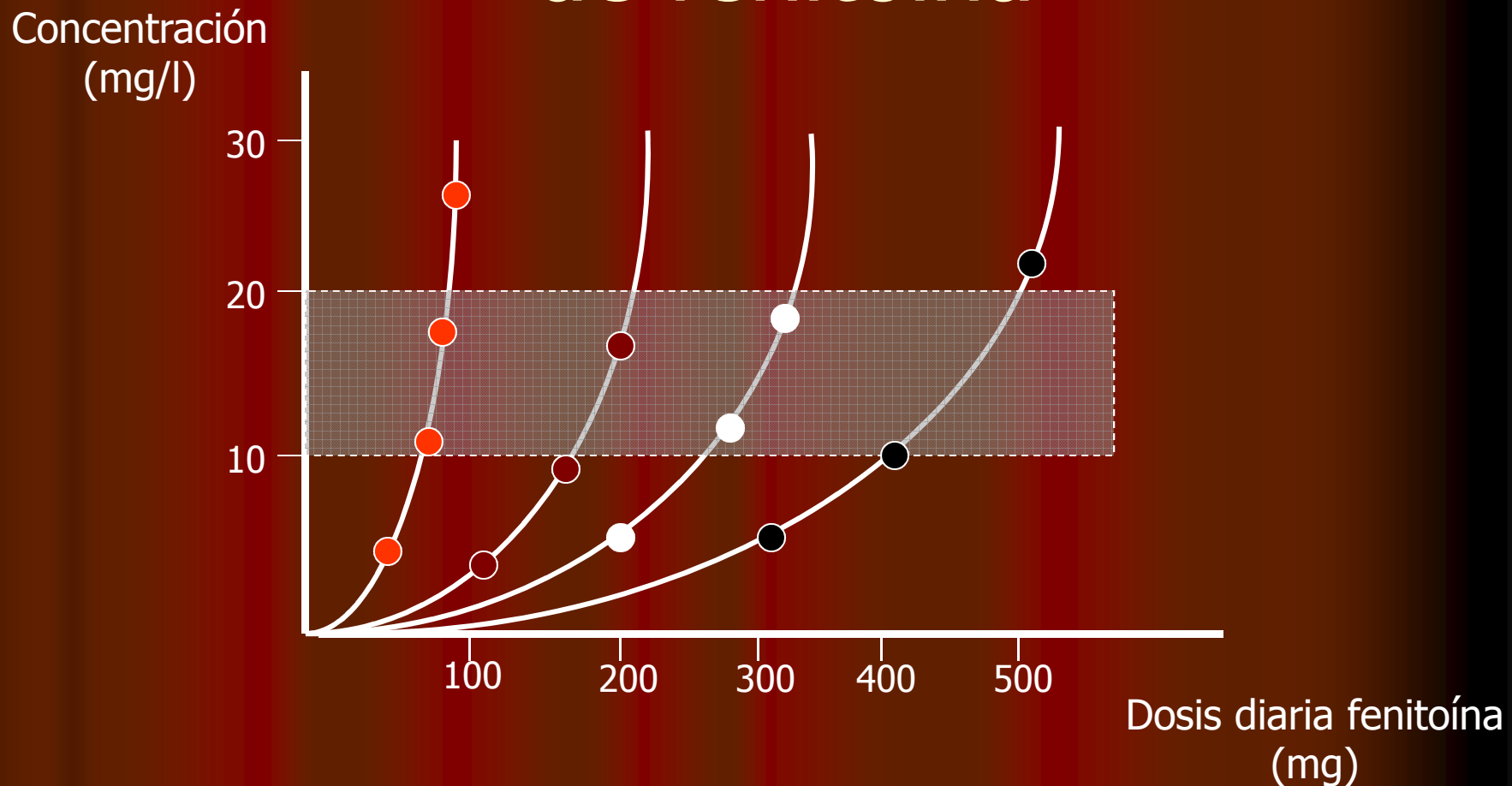
Reproduced from: Gibaldi M. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 4<sup>th</sup> edition, 1991, p. 356



# Farmacocinética no lineal vs. lineal



# Cambios en las Cpss con la dosis de fenitoína



Reproduced from: Tozer TN, Winter ME. Phenytoin, In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, *Applied Pharmacokinetics – Principles for Therapeutic Drug Monitoring*. 3<sup>rd</sup> edition, 1992, p. 25-12

# Características de la farmacocinética no lineal

- No superar las dosis recomendadas ya que se alcanzan concentraciones desmesuradas
- Su semivida de eliminación aumenta con la dosis
- Se llama también farmacocinética dosis - dependiente

# Parámetros farmacocinéticos

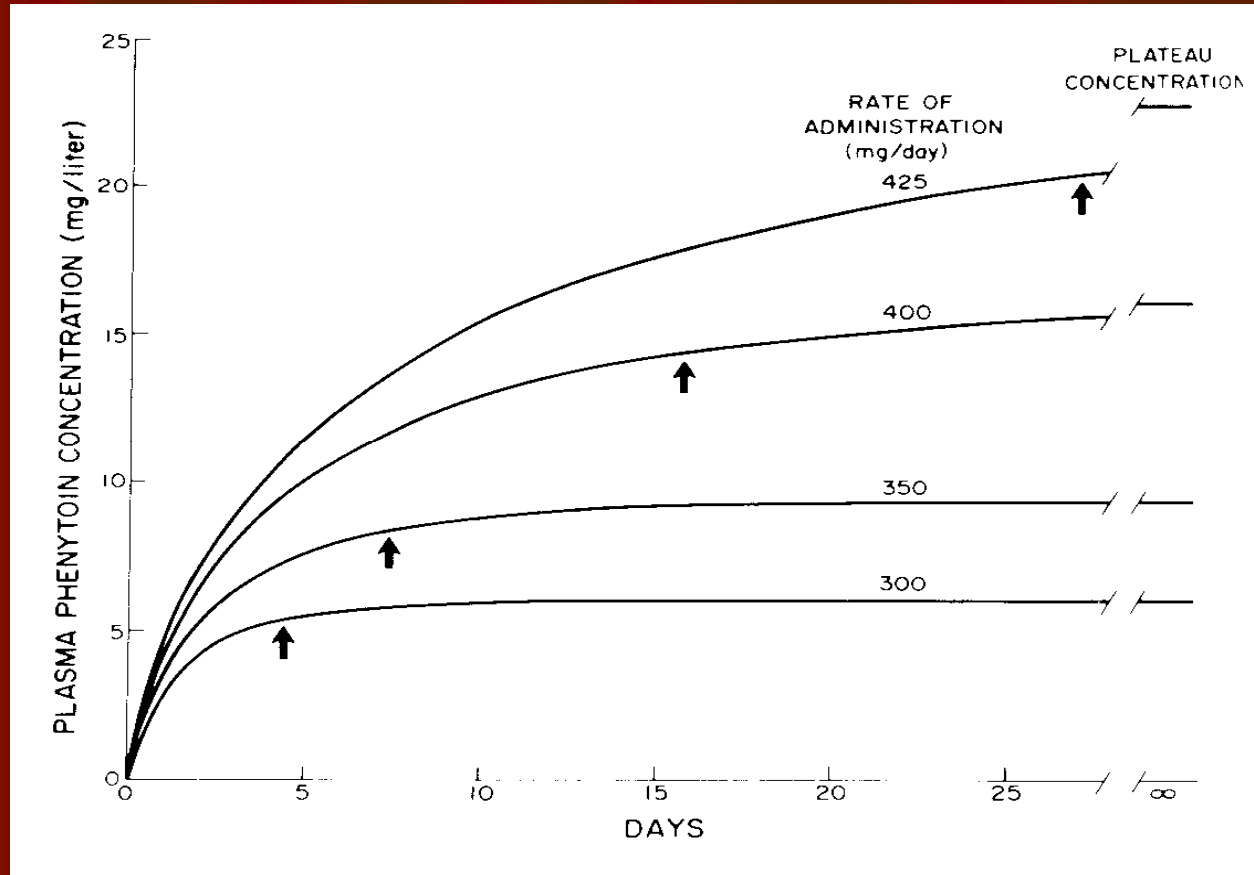
- Margen terapéutico: 10 – 20 mcg/ml
- Volumen de distribución: 0,65 l/kg
- Aclaramiento: concentración dependiente
- $V_m = 7 \text{ mg/kg/día}$  ó  $V_m = 450 * (\text{peso}/70)^{0.6}$
- $K_m = 4 - 6 \text{ mg/l}$
- Semivida: concentración dependiente

# Caso farmacocinético

## ¿Para qué sirve un nivel?

- ▶ Un paciente de 22 años fue ingresado en Urgencias por un grave traumatismo. Tras evacuar el hematoma cerebelar tuvo convulsiones tónico – clónicas y se le administró fenitoína 300 mg/día por SNG. No tuvo complicaciones postoperatorias ni más ataques. Sin embargo, a los dos meses presentó ataxia leve y nistagmo. Su concentración de DPH=12 mcg/ml y sus signos fueron compatibles con daño cerebelar posttraumático. La dosis de fenitoína no fue cambiada y sus signos cerebelares se resolvieron posteriormente.
- ▶ ¿Qué ilustra este caso?

# Relación entre dosis y tiempo para alcanzar el estado estacionario



Reproduced from: Tozer TN, Winter ME. Phenytoin, In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, *Applied Pharmacokinetics – Principles for Therapeutic Drug Monitoring*. 3<sup>rd</sup> edition, 1992, p. 25-12

¿Cuándo representa una concentración el valor en estado estacionario?

$$t_{90\%} = \frac{(115 + 35 \cdot C) \cdot C}{Dosis / \tau}$$

# Caso farmacocinético

- ▶ Se obtiene una concentración de 8 mg/L de fenitoina tomada 14 días después de que un paciente de 50 kilos iniciara una dosis de 200 mg/12 horas. ¿El nivel de fenitoina representa una concentración en el estado estacionario?

*Normalizacion a 70 kg:*

$$\left[ \frac{400mg}{50kg} \right] \times 70kg = 560mg$$

$$t_{90\%} = \frac{(115 + 35 \cdot C) \cdot C}{(Dosis / \tau) \cdot F \cdot S} = \frac{(115 + 35 \cdot 8) \cdot 8}{560 \cdot 1 \cdot 0,92} = \frac{3160}{515,2} = 6,13 \text{ dias}$$



# Concentración sérica de fenitoína



¿Se ha alcanzado el estado estacionario?



## DATOS QUE NECESITO

¿Dosis de mantenimiento?

¿Peso del paciente?

¿Fecha de Inicio de esa dosis de mantenimiento?

¿Albúmina plasmática? → Si anormal corregir C

*Normalizacion dosis a 70 kg:*

$$\left[ \frac{\text{mg / dia}}{\text{kg (paciente)}} \right] \times 70\text{kg} =$$



$$t_{90\%} = \frac{(115 + 35 \cdot C) \cdot C}{\text{Dosis} / \tau}$$



# Casos farmacocinéticos

Resolución por el residente

# Caso farmacocinético

- ▶ Un paciente de 40 años y 80 kg, al que han estado administrando 300 mg/día de fenitoína durante las tres últimas semanas, tenía un nivel de fenitoína de 14 mg/l. ¿Por qué el nivel de fenitoína registrado de 14 mg/l no representa probablemente una concentración en el estado estacionario?

# Caso farmacocinético

- ▶ A.R. es un paciente de 66 años y 60 kg que ingresó en el hospital debido a las dificultades en controlar los ataques convulsivos. Se le habían estado administrando 350 mg/día de fenitoína ácida como paciente externo y, al ingresar, tenía una concentración plasmática de fenitoína de 3 mg/l. Se sospechaba que no había cumplido las prescripciones médicas, y se le ordenó una dosis de 350 mg/día. Cinco días después de la administración, se le registró un segundo nivel de fenitoína de 18 mg/l. ¿Se ha alcanzado el estado estacionario?. ¿Es razonable suponer que el  $V_m$  de AR se encuentra cercano a los valores promedio registrados en la bibliografía (es decir 7 mg/kg/día)?

# Caso farmacocinético

- ▶ Un paciente con neuralgia postherpética inicia fenitoina a dosis de 200 mg/día. Se aumenta la dosis a 400 mg/día por pobre respuesta. Tres días más tarde presenta mareos y ataxia. La situación general del paciente durante este período fue deteriorándose debido, en parte, a una baja ingesta calórico – proteica. La analítica reveló una albúmina sérica de 23 g/l y una fenitoina sérica de 14 mcg/ml.
- ▶ ¿Cuál es la causa del mareo y ataxia observados?
- ▶ ¿Cuál sería la concentración real de fenitoina?