

IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES MODIFICADORAS DE LA CINÉTICA DE ELIMINACIÓN DE FENITOÍNA

Porta Oltra B^{1,2}, González Navarro M¹, Marcos Rodríguez JA³, Jiménez Torres NV^{1,2}

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia. ²Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia.³Servicio de Farmacia. Virgen del Rocío. Sevilla.

INTRODUCCIÓN

Fenitoína es un fármaco que presenta una demostrada relación entre su concentración plasmática y respuesta terapéutica y tóxica, con un estrecho intervalo terapéutico y una cinética de eliminación de Michaelis–Menten. Estas características justifican el estudio de factores que puedan modificar su farmacocinética¹.

OBJETIVO

Identificar las variables modificadoras de la cinética no lineal de la eliminación de fenitoína en pacientes en tratamiento domiciliario crónico.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: observacional, retrospectivo y analítico.

Ámbito: pacientes en tratamiento crónico con fenitoína vía oral en seguimiento por la Unidad de Farmacocinética Clínica entre los años 2000 y 2007.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años cuya concentración plasmática se encuentra en situación de estado de equilibrio estacionario (7 días tras la última modificación posológica) y en seguimiento farmacocinético clínico (con un mínimo de 5 monitorizaciones).

Variables de estudio: edad (años), sexo, dosis diaria administrada (mg) y concentración plasmática obtenida (mcg/mL).

El intervalo terapéutico considerado para fenitoína en nuestra población fue de 5-15 mcg/mL.

La recogida de esta información se obtuvo a través del aplicativo *PkClin®*. Se estimó en el aplicativo *Abbottbase Pharmacokinetics System®*, de manera secuencial y para cada paciente, los valores de velocidad máxima de metabolismo (mg/día; Vmax) y de concentración plasmática a la cual la velocidad de metabolismo es la mitad de Vmax (mg/L; Km), para los distintos tiempos de seguimiento.

Se calculó la media de estos parámetros para cada paciente y se realizó una comparación estadística de los resultados en función de las variables categóricas binarias edad (adultos: 18 a 65 años; ancianos: mayor de 65 años) y sexo.

CONCLUSIONES

La variable sexo actúa como un factor modificador de la cinética no lineal de eliminación de fenitoína con una velocidad de metabolismo significativamente superior en mujeres que en hombres. Esta diferencia puede llevar a un incremento de 30 mg en la dosis total diaria de fenitoína en mujeres para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA: ¹Perucca E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: dosage optimisation. *CNS Drugs*, 2001. 15 (8):609-621

Análisis estadístico: se calculó la media, o porcentaje, y los intervalos de confianza del 95% (IC95%). En las variables cuantitativas se realizó una prueba de comparación de medias (t de student Fisher), y en las categóricas una comparación de proporciones (Chi- cuadrado).

RESULTADOS

En el periodo de estudio el número de monitorizaciones fue de 5666 correspondientes a 1911 pacientes.

Se seleccionaron un total de 20 pacientes, con una edad media de 58,7 años (mínimo: 21 y máximo: 87 años). La distribución de los pacientes por grupos de edad y sexo se representan en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de variables		Nº pacientes (20)
Grupo de edad (Adultos / Ancianos)		12/8
Sexo (Hombre / Mujer)		11/9

El número total de monitorizaciones fue de 100 (cinco determinaciones por paciente) con un 67% dentro del intervalo terapéutico (IC95%: 57,8-76,2%). Las tablas 2 y 3 muestran la comparación entre las variables analizadas por grupos de pacientes.

Tabla 2. Comparación de Km y Vmax por grupos de edad y sexo

Variables	Adultos	Ancianos	p
Km (mg/L)	5,8 (5,3 a 6,3)	5,2 (4,8 a 5,6)	0,052
Vmax (mg/día)	364,4 (334,7 a 394,1)	373,0 (346,5 a 399,5)	0,681
Variables	Hombres	Mujeres	p
Km (mg/L)*	6,3 (6,0 a 6,7)	4,6 (4,5 a 4,8)	0,000
Vmax (mg/día)*	344,6 (326,8 a 362,4)	396,4 (375,0 a 417,8)	0,013

Los resultados representan la media y el IC95%
*Diferencia estadísticamente significativa: p≤ 0,05

Tabla 3. Comparación de las dosis diarias y monitorizaciones dentro del intervalo terapéutico en función de la variable sexo

Variables	Hombres	Mujeres	p
Dosis diaria (mg)	284,1 (263,9 a 304,3)	313,3 (290,6 a 336,0)	0,06
	Diferencia: 29,2 (-1,51 a 60,0)		
Monitorizaciones dentro del intervalo terapéutico (%)	70,9 (58,9 a 82,9)	62,2 (48,0 a 76,4)	0,12
	Diferencia: -8,7 (-27,3 a 10,2)		

Los resultados representan la media, o porcentaje, y IC95%