



UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

**CARACTERIZACIÓN DEL USO DE LA MONITORIZACIÓN
DE FENITOÍNA EN UNA UNIDAD DE TRATAMIENTO
INTENSIVO**

Internado en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica para optar al título de
Químico Farmacéutico.

ANGELA DANIELA JIMÉNEZ DÍAZ

Patrocinante

Prof. Inés Ruiz A

Directoras

Dra. María Nella Gai H

QF. Marcela Palavecino C.
Clínica las Condes

Santiago, Chile

2012

Con todo mi amor, para
quien trae la alegría a mi
vida, mi hijo.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigos, sin ellos no podría haber llegado a este momento, a mis papás por su apoyo incondicional, a mi hermana por sus palabras de ánimo, a mi sobrino por siempre sacarme una sonrisa y a mi hijo quien es el motor fundamental de mi vida.

Al cuerpo docente de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, pues son responsables de la pasión que tengo por la carrera, especialmente a las profesora Inés Ruiz y María Nella Gai, quienes estuvieron presente cada vez que las necesité.

Al equipo multidisciplinario de la Unidad de Tratamiento Intensivo de la Clínica las Condes, quienes me brindaron sus conocimientos y me hicieron sentir parte del equipo, especialmente a Marcela Palavecino por su dedicación y enseñanzas y al Dr. Sergio Valdés por valorar y defender con tanta determinación la importancia del rol de un Farmacéutico Clínico en una unidad de pacientes críticos.

TABLA DE CONTENIDOS

Tabla de contenidos	i
Índice de tablas	ii
Resumen	iii
Summary	iv
Introducción	1
Objetivos	5
i. Objetivo General	5
ii. Objetivos Específicos	
Metodología	
i. Tipo de Estudio	6
ii. Criterios de selección	6
iii. Instrumentos utilizados para el estudio	7
iv. Ecuaciones utilizadas en el estudio	9
Resultados	11
i. Caracterización de la población en estudio	13
ii. Terapia farmacológica de la población en estudio	14
iii. Reacciones adversas a medicamentos e Interacciones	15
iv. Estudio de niveles plasmáticos de fenitoína.	
Discusión	21
Conclusión	28
Referencias Bibliográficas	30
Anexos:	
1. Características de los pacientes	
2. Esquema Farmacológico	
3. Parámetros de laboratorio	
4. Análisis de uso de fenitoína	
5. Categorización de paciente crítico según riesgo-dependencia	
6. Resumen de pacientes en estudio	
7. Gráfico de cada paciente con dosis y niveles plasmáticos.	

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla Nº 1	Características farmacocinéticas de fenitoína	2
Figura Nº 1	Metodología de trabajo que se usó en cada paciente	10
Tabla Nº 2	Características de la población	11
Tabla Nº 3	Criterios UTI de pacientes participantes en el estudio	12
Tabla Nº 4	Fármacos administrados antes y durante estadía en UTI	13
Tabla Nº 5	Anticonvulsivantes utilizados en UTI	14
Gráfico Nº1	Niveles plasmáticos de fenitoína	15
Tabla Nº 6	Niveles plasmáticos en función de dosis de mantención	16
Gráfico Nº 2	Concentraciones obtenidas a los tiempos de toma de niveles plasmáticos que se indican posterior a dosis de mantención	17
Gráfico Nº 3	Concentraciones obtenidas a los tiempos de toma de niveles plasmáticos que se indican previo a dosis de mantención	18
Tabla Nº 7	Niveles plasmáticos en función del tiempo de toma de muestra	19
Gráfico Nº.4	Dosis de carga versus niveles plasmáticos en paciente UTI	19
Tabla Nº 8	Medición de niveles en función de indicación de fenitoína y razón ingreso a UTI	20

RESUMEN

Objetivo: La monitorización terapéutica de medicamentos, está diseñada para la individualización de dosis para fármacos que tienen una cinética compleja, un estrecho margen terapéutico y alta variabilidad individual. El objetivo del presente trabajo, fue analizar el uso de monitorización de fenitoína en pacientes de la Unidad de Tratamiento Intensivo de Clínica las Condes.

Metodología: Estudio observacional prospectivo de pacientes de la Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI) de Clínica las Condes (CLC), de ambos géneros, de edades entre 18 y 71 años, que estuvieron internados en la UTI por más de 24 horas, se conocía el tratamiento farmacológico concomitante, y aquellos en que era posible acceder a resultados de análisis de laboratorio de relevancia clínica, a los que se les administró fenitoína y tenían al menos una medida de los niveles plasmáticos de fenitoína, durante el periodo comprendido entre marzo a septiembre del 2011.

Resultados: En este estudio participaron 24 pacientes, los cuales ingresaron a la UTI principalmente por causas neuro-críticas, se les administró fenitoína y se les midió los niveles plasmáticos (NP) obteniéndose 68 muestras. De estas 68 muestras, un 44% se encontraba dentro del rango terapéutico. Se contó con 43 muestras con corrección según albúmina, 23,4% de las cuales se encontraron en rango tóxico. La dosis de carga administrada fue de 9,52 a 22,73 mg/kg. A 5 pacientes se les midió los NP posterior a dosis de carga. La dosis de mantención (DM) fue 1,1 a 10 mg/kg. Dieciocho muestras se tomaron entre 49-150 minutos posterior a la DM y 42 muestras se tomaron entre 0-300 minutos previos a la administración de DM.

Conclusión: De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede concluir que es posible optimizar la monitorización terapéutica de fenitoína en la UTI de CLC, estableciendo como protocolo la administración de dosis de carga, seguida de la medición de los niveles plasmáticos entre 60-180 minutos posteriores al término de la infusión. Además sería conveniente generar como medida estándar la solicitud de concentración sérica de albúmina, estableciendo el tiempo de toma de muestra en estado valle. Por ende, la optimización de la monitorización, según lo visto, podría otorgar a la clínica y al paciente, beneficios en el tratamiento global y además posibles beneficios económicos para ambas partes.

ABSTRACT

Aim: Therapeutic drug monitoring (TDM) is designed to individualize the dosage for drugs that share the following characteristics: complex kinetics, narrow therapeutic margin and high individual variability. The purpose of this work was to analyze the use of the monitoring of phenytoin in patients hospitalized at the Intensive Treatment Unit of the Clinica Las Condes

Methodology: Prospective observational study of patients hospitalized at the Intensive Treatment Unit of the Clinica Las Condes of both sexes, aged from 18 to 71 years old, who stayed in the Unit for more than 24 hours, received phenytoin, for whom their concomitant pharmacological treatment was available, laboratory tests results of clinical relevance were available, and had, at least, a measure of the plasmatic levels of phenytoin during the period March to September 2011.

Results: In total 24 patients were included in this study; they were hospitalized in the Unit, mainly, due to neurocritical causes, they received phenytoin and their plasmatic levels (PL) were measured obtaining 68 samples. The 44% of these 68 samples were within the therapeutic range. In 43 samples correction according to albumin was done and 23.4% of them were within the toxic range. The initial dose of phenytoin was of 9.52 to 22.73 mg/kg. In 5 patients PL were measured just after initial administration. The maintenance dose (MD) was of 1.1 to 10 mg/kg. Eighteen samples were taken from 49 to 150 minutes after the MD, and other 42 samples were taken from 0 to 300 minutes before the MD

Conclusion: In conclusion, therapeutic drug monitoring of phenytoin in the ITU of the Clinica Las Condes could be optimized by establishing as protocol that the administration of an initial dose must be followed by the measurement of the plasmatic levels from 60 to 180 minutes after the end of the infusion. Furthermore, it could be advisable that serum concentration of albumin request were accepted as a standard measure, establishing that sample must be taken in trough level. Therefore, the optimization of monitoring will give to the clinic and the patient benefits in the global treatment and also economical benefits.

INTRODUCCIÓN

En las Unidades de Tratamiento Intensivo (UTI), se ha demostrado que un equipo multidisciplinario puede disminuir la mortalidad de los pacientes¹. Debido a la complejidad de las terapias farmacológicas y al estado clínico del paciente, un farmacéutico en tal unidad se vuelve imprescindible².

Entre las funciones que desarrolla un Químico Farmacéutico en una UTI, se destacan la monitorización terapéutica de medicamentos, que permite ajustar la terapia en función de las condiciones específicas del paciente, revisar interacciones con medicamentos y alimentos, y también, proponer cambios en la posología o vía de administración y reducir los costos²⁻³

Se debe considerar la existencia de fármacos que requieren mayor atención a la hora de ser administrados, específicamente aquellos que presentan un estrecho margen terapéutico, una alta variabilidad farmacocinética y un efecto terapéutico difícil de lograr,⁴⁻⁶ como se observa en el caso de la fenitoína, que requiere de monitorización para asegurar niveles terapéuticos óptimos.⁷

Desde 1970, la monitorización terapéutica de medicamentos ha sido una valiosa herramienta utilizada para individualizar la dosis⁸. El principal objetivo de ésta, es la optimización de la terapia farmacológica, maximizando la eficacia terapéutica, minimizando los efectos adversos y reduciendo los costos asociados⁸⁻¹¹

La fenitoína que es utilizada en pacientes críticos para el tratamiento del estado epiléptico y la profilaxis post-cirugía cerebral,^{7,12-15} posee cinética no lineal, lo que implica que al llegar al estado de equilibrio, frente a leves cambios en la dosis, se observa un aumento desproporcionado en las concentraciones plasmáticas^{4,16-17}. Se metaboliza en el hígado por el Citocromo P450, principalmente por hidroxilación, en porcentajes que van entre el 80 y 90% por la isoenzima CYP2C9, y en porcentajes cercanos al 10% cuando se refiere a CYP2C19¹⁸⁻²⁴.

A lo anterior, se debe agregar que la fenitoína es un efectivo inductor enzimático, por lo que es frecuente observar variadas interacciones medicamentosas, ya sea, con fármacos que son inductores o inhibidores de las isoenzimas, por las

cuales el fármaco es metabolizado.^{6,7} Sus características farmacocinéticas, han sido ampliamente estudiadas y se encuentran resumidas en la tabla 1.^{4-7,15,16}

Tabla Nº 1: Características farmacocinéticas de fenitoína ^{4-7,15,16}

Propiedad	Valor o Descripción	Propiedad	Valor o Descripción
Unión a proteínas plasmáticas ¹	90-95%	Volumen de distribución (L/kg)	0.07-0.1
Biodisponibilidad ²	1.0	Excreción renal	<5% sin cambio
Inicio de acción (ev)	30-60 minutos	Vida media ³ (horas)	22
Rango (mg/L)		Rango (mg/L):	
Subterapéutico:	< 10	Terapéutico Fármaco Total	10-20
Tóxico	> 20	Terapéutico Fármaco Libre	1-2

¹ 76-90% albúmina, 8-17% glicoproteína. ² Dependiendo del tamaño de la partícula. ³ Rango 7 a 40 horas. ev: endovenoso.

Existen diversos estudios que describen una interacción entre la fenitoína y las nutriciones enterales, si se administran simultáneamente puede haber una disminución de hasta un 70% en la absorción del fármaco, lo cual disminuye los niveles plasmáticos del mismo.²⁵⁻²⁸ No está absolutamente claro el mecanismo por el cual ocurre esta interacción, pero se piensa que puede derivar de cambios en el pH gastrointestinal, o de incompatibilidades físicas entre el fármaco y algún componente de la nutrición.^{25,28} Se recomienda que se suspenda la nutrición durante las dos horas previas y posteriores a la administración del fármaco²⁵

Las reacciones adversas causadas por la fenitoína, se hacen presente cuando existe hipersensibilidad y los efectos pueden ser rash, fiebre, dermatitis, eosinofilia, entre otros.²⁹⁻³² Sin embargo, se pueden presentar reacciones de mayor severidad como trombocitopenia³³ o DRESS³⁴⁻³⁵ así llamado por las iniciales inglesas (Drug Rash

with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Además, se pueden observar reacciones dosis dependientes, que se manifiestan al presentar niveles plasmáticos superiores a 20mg/L, afectando al sistema nervioso central, con consecuencias como nistagmus, ataxia, estupor e incluso coma.⁶ Frente a lo comentado anteriormente, se recomienda suspender el medicamento²⁹.

En el paciente crítico, la fenitoína puede ser administrada por vía oral o parenteral, siendo el medio endovenoso (ev) el más utilizado debido a sus cualidades. El fármaco inyectable se formula como sal sódica en medio alcalino (pH=12), usa como vehículo propilenglicol y etanol, ambas sustancias altamente irritantes del tejido blando.³⁶⁻³⁸. La extravasación de la formulación puede provocar dolor, flebitis y hasta necrosis del tejido blando ^{36, 39, 41}. Para evitar o minimizar la irritación se recomienda diluir en NaCl 0,9% y pasar por vía central.^{36, 40, 41}

Si la administración ev de fenitoína es muy rápido, puede producir arritmias cardíacas e hipotensión, ^{36, 41-42} por lo tanto, se recomienda administrar a una velocidad no mayor de 50mg/min^{15, 40-41}

El organismo de un paciente crítico experimenta cambios que podrían variar el ADME de los medicamentos (absorción, distribución, metabolismo y excreción), por esa razón, se debe considerar una posible complicación en la absorción, debido a factores como cambios en la motilidad intestinal, atrofia intestinal por falta de alimentación, cambios en el pH del tracto gastrointestinal, los cuales ponen en riesgo el resultado esperado en la administración de fármacos por vía oral.^{7,43-44}.

Es común encontrar una disminución en la albúmina de los pacientes internos en una UTI, por diversas causas como una baja ingesta de proteínas, un daño cerebral y una disminución en la síntesis hepática, entre otros. Estos cambios en la albuminemia de los pacientes se deben considerar para la dosificación de los medicamentos, especialmente en los fármacos con alta unión a proteínas, como es el caso de la fenitoína ^{7,43-44}.

El presente trabajo consistió en un estudio observacional de la monitorización de los niveles plasmáticos de fenitoína, en una Unidad de Tratamiento Intensivo, ya que un paciente crítico sufre cambios fisiopatológicos que pueden alterar la

farmacocinética de este medicamento y por consiguiente, era relevante la presencia de un profesional especializado, para analizar concretamente las intervenciones y remediales que realiza el Farmacéutico Clínico dentro del equipo multidisciplinario.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar el uso de la monitorización de niveles plasmáticos de fenitoína (FNT) en pacientes de la Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI) de Clínica las Condes (CLC).

Objetivos específicos:

- Caracterizar a los pacientes que cumplieran con criterios de selección y que ingresaron a UTI durante el período de estudio.
- Identificar reacciones adversas e interacciones de relevancia clínica, por uso de fenitoína en paciente durante su estadía en UTI.
- Monitorizar el tiempo de toma de muestra, en la medición de niveles plasmáticos de fenitoína.
- Monitorizar la administración de dosis de carga y la toma de muestra posterior a ésta, para la medición de niveles plasmáticos de fenitoína.

METODOLOGÍA

Estudio observacional prospectivo de pacientes internados en la Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI) de Clínica las Condes (CLC), en el período comprendido entre marzo y septiembre del año 2011.

Los pacientes debían cumplir con los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión.

- Pacientes de ambos sexos de 18 años o más.
- Pacientes en UTI de Clínica las Condes en el período comprendido de marzo a septiembre del año 2011.
- Pacientes a los que se les administraba fenitoína.
- Pacientes a los que se les controlaban los niveles plasmáticos de fenitoína, al menos una vez durante su estadía en UTI.

Criterios de exclusión:

- Paciente cuyo ingreso y egreso a la UTI ocurriera durante un fin de semana. (viernes después de las 18:00 horas a un lunes antes de las 08:00 horas.)
- Paciente cuyo ingreso y egreso a la UTI fuera en un día feriado.
- Paciente que permaneciera por menos de veinticuatro horas en la UTI.

Instrumentos utilizados para el estudio

Para ordenar de forma óptima los datos recogidos de cada paciente se desarrollaron distintas tablas:

- **Características de los pacientes (Anexo N°1):** género, edad, motivo por el cual el paciente ingresó a la Unidad de Tratamiento Intensivo, co-morbilidades, fármacos que tomaba previo al ingreso, además de fecha de ingreso y egreso de la UTI.

- **Esquema Farmacológico (Anexo N°2):** esquema de fármacos administrados durante la estadía del paciente en la UTI, considerando posología, vía de administración y período de tiempo.

- **Parámetros de laboratorio (Anexo N°3):** información relevante de los exámenes de laboratorio pertinentes para el estudio.

- **Análisis de uso de Fenitoína (Anexo N°4):** En esta tabla se señalan los datos necesarios para la monitorización de fenitoína en la UTI, se recolectan datos como la dosis, la vía de administración, el tiempo de la toma de muestra para la medición de los niveles plasmáticos con sus valores respectivos, y otros parámetros importantes para el análisis posterior.

- **Categorización de paciente crítico según riesgo-dependencia (Anexo N°5):** Esta es la categorización utilizada por las enfermeras para establecer la gravedad del paciente. Se basa en los criterios de dependencia relacionados con la autonomía del paciente y criterios de riesgo determinados por la complejidad de los cuidados terapéuticos que requiere.⁴⁵⁻⁴⁷

Los datos para completar las tablas anteriores, se obtuvieron mediante las siguientes vías:

- **Entrega de Turno:** En el “Centro de Análisis y Razonamiento Estratégico” (C.A.R.E), la entrega de turno se realiza diariamente a las ocho de la mañana y a las ocho de la tarde. En este encuentro del personal, surge el intercambio de información sobre los pacientes tratados en la UTI. Esta instancia, permite conocer los cambios relevantes que se llevan a cabo en el tratamiento de cada uno de los internos.

- **Fichas electrónicas:** Contienen información detallada de cada paciente. Se obtiene mediante el uso de dos sistemas informáticos; la ficha electrónica, que proporciona datos relacionados con la terapia farmacológica del paciente, las patologías previas y las evoluciones diarias del interno durante su estadía en la UTI. Además existe un segundo sistema que entrega información detallada de los exámenes del laboratorio.

Ecuaciones utilizadas en el estudio:

→ **Ecuación de Winter-Tozer modificada:** La ecuación fue desarrollada en 1992, fue modificada por Anderson en 1997,⁴⁸ siendo útil para obtener los niveles plasmáticos estimados de fenitoína total ajustados según la concentración sérica de albúmina en el paciente⁴⁹

$$N = \frac{N}{(0,2 * A) + 0,1}$$

NPc: Niveles plasmáticos corregidos (mg/L)

NP: Niveles plasmáticos observados (mg/L)

Alb: Albúmina (g/dL)

→ **Ecuación de Cockcroft-Gault:** Se utiliza para evaluar la función renal de los pacientes⁵⁰

Hombre
$$C = \frac{[(1 - e) \times p]}{7 \times C}$$

Mujer
$$C = \frac{[(1 - e) \times p]}{7 \times C} \times 0,8$$

Cl: Clearance de Creatinina (mL/min)

Creatinina (mg/dL)

Peso: (kg)

En la figura 1 se indica el diagrama utilizado en el trabajo para cada paciente incluido en estudio

Figura 1: Metodología de trabajo que se usó en cada paciente



RESULTADOS

Caracterización de la población en estudio

Durante el tiempo que duró el estudio, 24 pacientes cumplieron con los criterios de selección, la mitad de estos pertenecía al género masculino y la otra al género femenino. Las edades fluctuaron entre los 18 y 71 años. Del total de los pacientes, 22 ingresaron al estudio por causas neuro-críticas. Los restantes ingresaron a la UTI por sepsis y se incluyeron en el estudio por consumir fenitoína debido a una patología previa. Lo anterior se observa en la tabla N°2.

Tabla N° 2: Características de la población n=24:

Edad ($\bar{x} \pm DE$) (rango) (años)		Peso ($\bar{x} \pm DE$) (rango)(kg)	
46,2 \pm 16,3 [18-71]		72,8 \pm 17,6 [45-105]	
Clearance renal ($\bar{x} \pm DE$) (rango) (ml/min)		Género (n)	
116 \pm 44 [27- 191]		12 Masculino/ 12 Femenino	
Razón ingreso (n)		Co-morbilidades (n)	
Accidente cerebro vascular (ACV) ¹	14	Hipertensión	8
Traumatismo encéfalo craneano	4	Tabaquismo	6
Resección de Tumor cerebral	3	Dislipidemia	6
Shock Séptico	2	Epilepsia	6
Ventriculitis	1	Diabetes	3
		Cáncer	3

¹ACV isquémico(n=4); ACV hemorrágico (n=10);

Para este estudio se consideraron los criterios descritos en la tabla N° 3 para caracterizar a los pacientes críticos.

Tabla N° 3: Criterios UTI de pacientes participantes en el estudio (n=24)

Apoyo aparato respiratorio	Pacientes (n)
Ventilación Mecánica Invasiva	19
Ventilación Mecánica no Invasiva	1
Sin apoyo ventilatorio	4
Sedo-analgesia	Pacientes (n)
Monoterapia	3
Politerapia	15
Sin sedo-analgesia	6
Caracterización riesgo-dependencia	Pacientes (n)
A1 (total dependencia, máximo riesgo)	18
B1 (Total dependencia, alto riesgo)	2
Otro ¹	4

¹ B3; C1; C3

Terapia farmacológica de la población en estudio

Los pacientes en estudio estuvieron un promedio de 13,4 días (con un mínimo de 2 y un máximo de 45 días) en la UTI de Clínica las Condes. Durante este período recibieron fenitoína un promedio de 10,5 días (con un mínimo de 2 y un máximo de 34 días).

Dentro de la terapia farmacológica concomitante cabe destacar el uso de politerapia analgésica y antibiótica, además de la administración de un gastroprotector. Con respecto a las terapias previas al ingreso, se encontró información disponible de seis pacientes, pues los demás no poseían anamnesis farmacológica. Esta información se ve reflejada en la tabla N°4.

Tabla N° 4: Fármacos administrados antes y durante estadía en UTI:

Fármacos previos al ingreso:	Pacientes (n)	Tipos de fármacos más usados durante estadía UTI	Pacientes (n)
Anticonvulsivantes	4	Gastroprotector	23,0
Antihipertensivos	2	Antibióticos	20,0
Diuréticos	2	Analgésicos	20,0
Antipiréticos	1	Sedo-Analgesia	18,0
Antiagregantes plaquetarios	1	Drogas vasoactivas	13,0
Antidepresivos	1	Suplemento de potasio	13,0
Gastroprotector	1	Antiacoagulantes	9,0

En los pacientes neurocríticos del estudio, la principal indicación para la administración de fenitoína fue profilaxis debido a accidente cerebro vascular (6), traumatismo encéfalo craneano (4) o posterior a la resección de un tumor cerebral (3). El principal motivo de suspensión de este fármaco, fue por presentar una reacción adversa al medicamento (4), se observaron casos de fiebre (3) y eosinofilia (2). La tabla N°5 señala en detalle indicaciones y razones de suspensión.

Tablas 5: Anticonvulsivantes utilizados en UTI (n=24)

Indicación Fenitoína	Pacientes (n)	Razón de suspensión Fenitoína	Pacientes (n)
Profilaxis	13	RAM ¹	4
Estado epiléptico convulsivo	5	Niveles sub-terapéuticos	3
Estado epiléptico no convulsivo	4	Otros ²	3
Uso previo	2	Traslado/ Muerte	14

¹ RAM: Reacción Adversa Medicamentosa. ²Traslape a otro anticonvulsivante, niveles tóxicos,

Reacciones Adversas a Medicamentos e Interacciones.

De los 24 pacientes, cuatro presentaron reacciones adversas a la fenitoína, esto llevó a la suspensión del tratamiento con este anticonvulsivante. En dos de ellos se observó fiebre, en uno de ellos eosinofilia y en el restante se observó tanto fiebre como eosinofilia.

Durante la administración de una dosis de carga, se observó una incompatibilidad química entre la fenitoína y una solución de glucosa al 5%. Como resultado, el fármaco precipitó y no fue administrado al paciente.

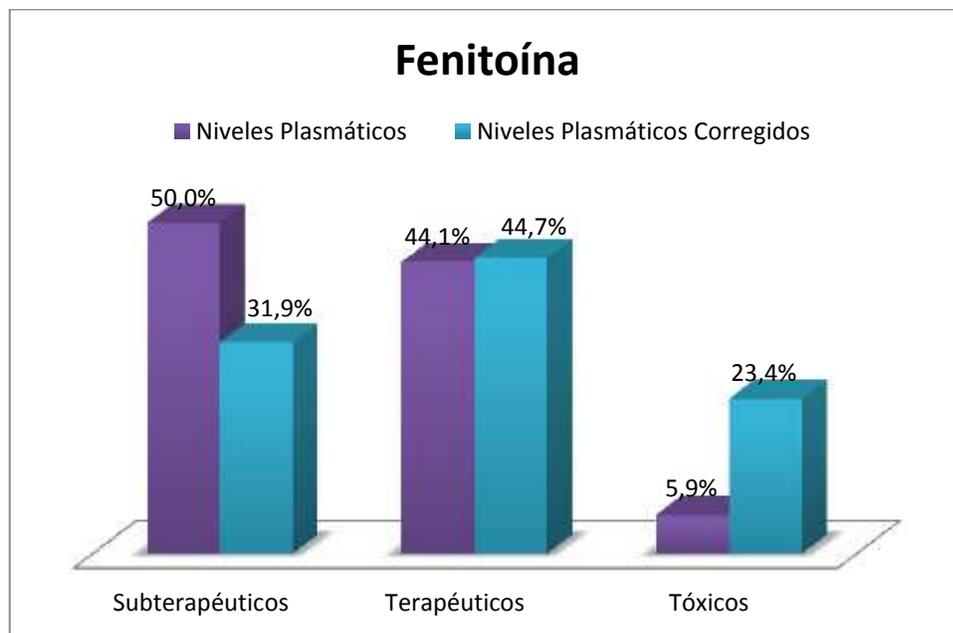
No se observaron interacciones medicamentosas de relevancia clínica.

Estudio de niveles plasmáticos de Fenitoína

Del total de pacientes en estudio, se obtuvo 68 muestras para la medición de niveles plasmáticos. Por alcanzar niveles tóxicos, tres muestras se excluyeron para el análisis de tiempo de toma de muestra, pues se tomaron luego de suspender el fármaco.

De las 68 muestras para medición de niveles plasmáticos, en 47 ocasiones se solicitó la medición de albúmina. En el gráfico N°1 se muestra una comparación de los niveles plasmáticos de fenitoína y aquellos corregidos por albúmina. Los niveles tóxicos se ven cuadruplicados una vez corregidos.

Gráfico N°1: Niveles plasmáticos de fenitoína



El anexo N° 7 contiene los gráficos correspondientes a cada uno de los pacientes, en los cuales está indicada la dosis de carga, de mantenimiento, las mediciones de niveles plasmáticos y por último los niveles corregidos según la ecuación de Winter-Tozer.

El promedio de dosis de mantención de fenitoína que se les administró a los 24 pacientes del estudio fue de 4,68 mg/kg al día (1,1-10 mg/kg). En la tabla N° 6 se

señalan las variaciones en los niveles plasmáticos de fenitoína en función de la dosis administrada. De las 60 muestras tomadas para el estudio; 41 contaban con medición de albúmina para corrección de niveles plasmáticos. 15 de las muestras corregidas según ecuación Winter-Tozer cambian de rango terapéutico (9 de rango sub-terapéutico a terapéutico y 6 de rango terapéutico a tóxico).

Tabla Nº 6: Niveles plasmáticos en función de dosis de mantención (mg/kg) n=60 muestras; n₂= 41 muestras

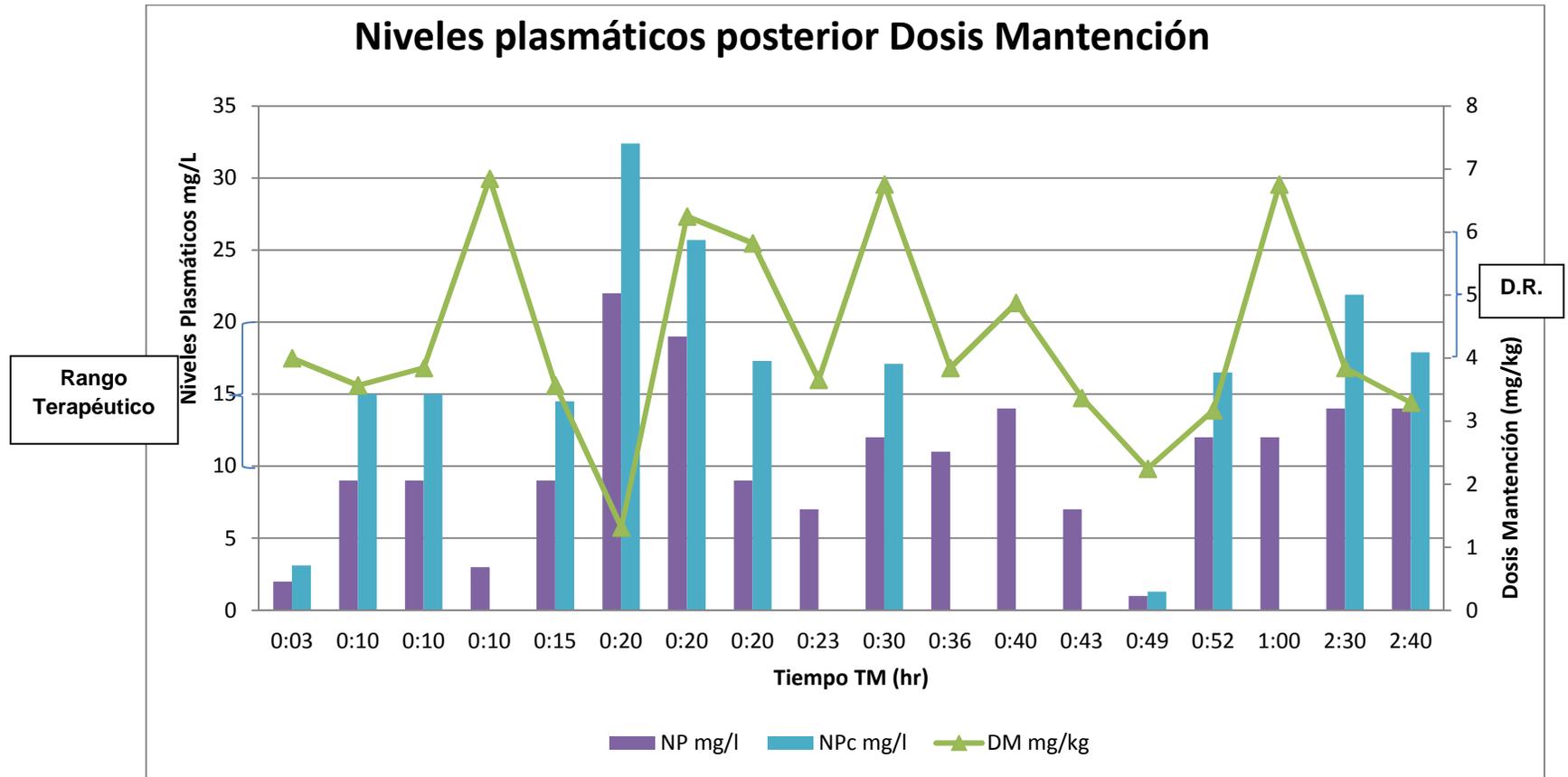
DM (mg/kg)	Niveles plasmáticos				Niveles plasmáticos con corrección ¹			
	Sub (mg/L)	Ter (mg/L)	Tox (mg/L)	Total (n ₁)	Sub (mg/L)	Ter (mg/L)	Tox (mg/L)	Total (n ₂)
< 4	12	7	3	22	4	8	5	17
4-6	15	9	0	24	9	6	2	17
> 6	5	9	0	14	1	4	2	7
	32	25	3	60	14	18	9	41

¹Niveles plasmáticos corregidos según ecuación Winter-Tozer DM= Dosis de mantención (mg/kg) Sub: niveles plasmáticos sub-terapéuticos. Ter: niveles plasmáticos terapéuticos. Tox: Niveles plasmáticos tóxicos n₁= muestras n₂= muestras con determinación de albúmina

El tiempo de muestra para la medición de los niveles plasmáticos de fenitoína, se realizó entre 0 a 300 minutos previo a la administración de la siguiente dosis, o entre 49 a 150 minutos posterior a la dosis de mantención.

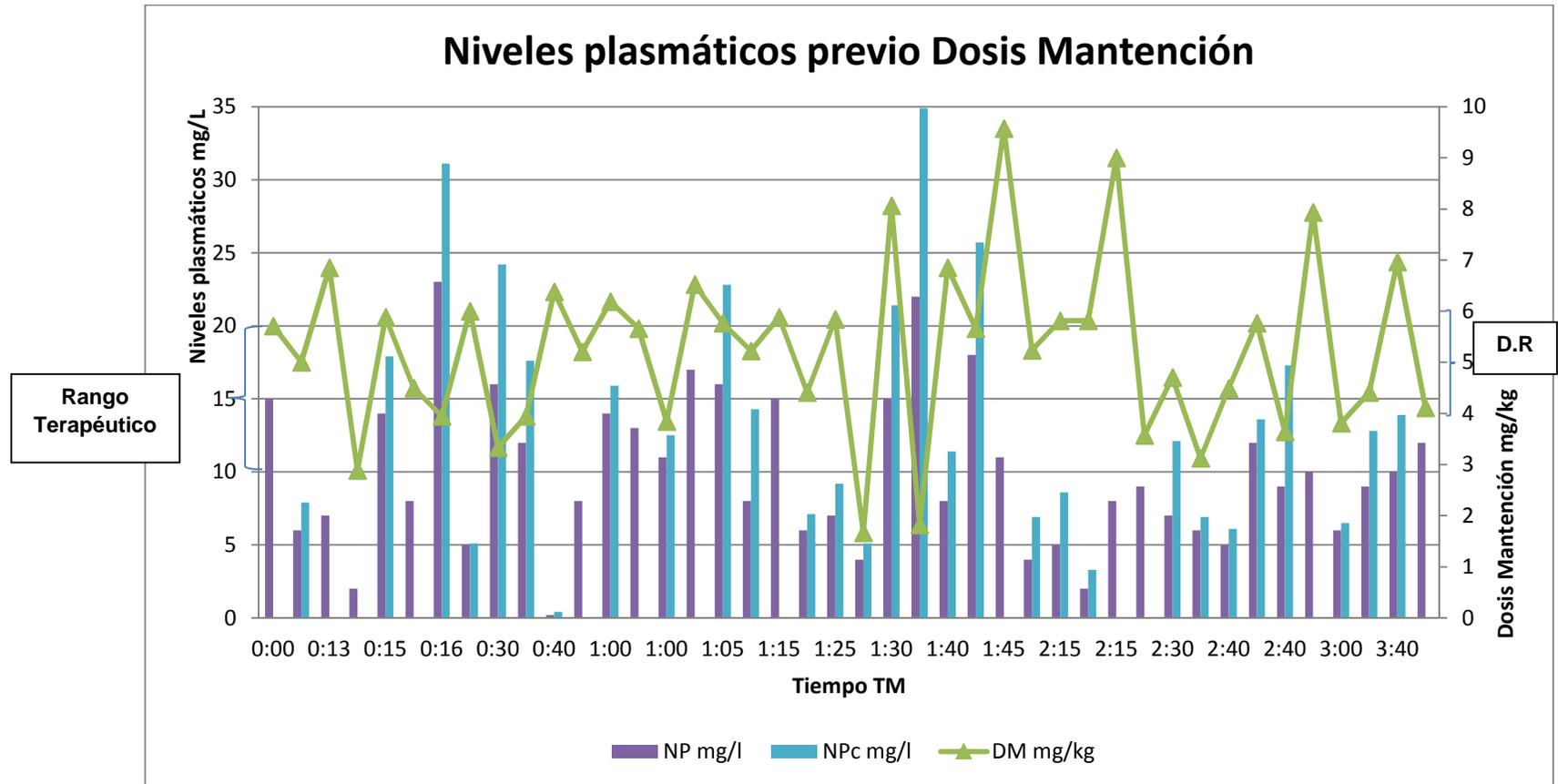
Los gráficos N°2 y N°3 señalan la distribución de los niveles plasmáticos según dosis administrada y tiempo de toma de muestra. En ambos gráficos se observó una tendencia mayor a niveles terapéuticos y subterapéuticos, que a niveles plasmáticos tóxicos

Gráfico Nº2: Concentraciones obtenidas a los tiempos de toma de niveles plasmáticos que se indican posterior a dosis de mantención n=18 muestras.



NP: Niveles plasmáticos NPc: Niveles plasmáticos corregidos por Winter-Tozer DM: Dosis Mantención TM: toma de muestra DR: Dosis Recomendada

Gráfico 3: Concentraciones obtenidas a los tiempos de toma de niveles plasmáticos que se indican previo a dosis mantención n=42 muestras



NP: Niveles plasmáticos NPC: Niveles plasmáticos corregidos por Winter-Tozer DM: Dosis Mantención TM: toma de muestra DR: Dosis Recomendada

Tabla 7: Niveles plasmáticos en función del tiempo de toma de muestra $n_1=60$ muestras $n_2= 41$

	Niveles plasmáticos				Niveles plasmáticos con corrección ¹			
	Sub (mg/L)	Ter (mg/L)	Tox (mg/L)	Total (n_1)	Sub (mg/L)	Ter (mg/L)	Tox (mg/L)	Total (n_2)
Pre	23	17	2	42	12	11	6	29
Post	9	8	1	18	2	7	3	12
Total	32	25	3	60	14	18	9	41

¹ Niveles plasmáticos corregidos según ecuación Winter-Tozer $n_1=$ muestras $n_2=$ muestras con determinación de albúmina Pre= previo a la dosis de mantención Post= posterior a la dosis de mantención. Sub: niveles plasmáticos sub-terapéuticos. Ter: niveles plasmáticos terapéuticos. Tox: Niveles plasmáticos tóxicos $n_1=$ muestras $n_2=$ muestras con determinación de albúmina

A 20 de los pacientes se les administró una dosis de carga con un valor medio de 15,63 mg/kg (9,52 – 22,73). A 4 de ellos se administró una dosis de carga, en más de una ocasión, por no llegar a niveles plasmáticos terapéuticos.

Del grupo de pacientes a los que se les administró dosis de carga de fenitoína, a 5 se les midió los niveles plasmáticos durante los 60 a 290 minutos posterior a esta dosis. De los 5 pacientes, 3 alcanzaron niveles plasmáticos dentro del rango terapéutico. En 2 casos fue posible corregir los niveles plasmáticos según la ecuación de Winter-Tozer.

La tabla Nº 8 detalla los niveles plasmáticos y el rango terapéutico, en función de la indicación del uso de fenitoína y el motivo de ingreso del paciente a la Unidad de Tratamiento Intensivo.

Tabla Nº 8: Medición de niveles en función de indicación de fenitoína y el motivo del ingreso a UTI n=24 pacientes

	Ingreso	P (n)	FNT (X)	Mediciones NP (n)		Niveles sub-terapéuticos		Niveles terapéuticos		Niveles tóxicos	
				NP	NPc	NP	NPc	NP	NPc	NP	NPc
Epilepsia	Sepsis	2	4	3	3	3	1	0	2	0	0
Profilaxis	TEC	4	7,8	12	8	5	3	6	1	1	4
	ACVi	2	6	6	5	0	0	4	1	2	4
	ReTu	3	7	6	3	5	3	1	0	0	0
	ACVh	4	3	5	3	1	0	3	2	1	1
Estado epiléptico convulsivo	ACVi	1	3	1	1	0	0	1	1	0	0
	ReTu	1	9	4	3	2	1	2	2	0	0
	ACVh	2	6	7	4	6	3	1	1	0	0
	Otro ¹	1	4	3	2	0	0	3	0	0	1
Estado epiléptico No convulsivo	TEC	2	6	7	7	6	2	1	4	0	1
	ACV h	1	9	7	2	4	0	3	0	0	0
	ACVi	1	17	7	5	2	2	5	2	0	0

P: pacientes. FNT: Promedio de días de administración de fenitoína NP: Niveles plasmáticos. NPc: NP corregidos según ecuación Winter-Tozer. TEC: traumatismo encéfalo craneano. ReTu: Resección tumor. ACVi: Accidente cerebro vascular isquémico. ACVh: Accidente cerebro vascular hemorrágico. ¹Otro: Ventriculitis.

DISCUSIÓN

El presente trabajo se desarrolló en la Unidad de Tratamiento Intensivo de la Clínica las Condes, con el objetivo de analizar el uso de la monitorización de fenitoína en una unidad de paciente crítico, por consiguiente, se consideraron como ejes principales de este estudio las dosis de fenitoína administradas, los niveles plasmáticos alcanzados, la medición de concentración sérica de albúmina para la corrección de dichos niveles y para finalizar, el tiempo de toma de muestra.

Las causas que llevan a un paciente a recibir fenitoína, se pueden clasificar en dos, por una patología previa al ingreso a la UTI y por complicaciones neuro-críticas, que fueron las patologías más frecuentes en los pacientes en este estudio.

Ahora bien, si el paciente usa habitualmente fenitoína, el tratamiento con este fármaco se debe retomar a la brevedad y recomendable medir los niveles plasmáticos del medicamento inmediatamente después que el paciente ingresa a la UTI, de esta manera, es posible establecer la pauta de administración. Se debe solicitar la medición de la concentración sérica de albúmina, pues es frecuente encontrar hipoalbuminemia en pacientes críticos, por esta razón, la dosis de fenitoína se debe corregir en función del parámetro correspondiente.

Dentro del grupo que ingresó por causas neuro-críticas, hubo pacientes a quienes se les administró fenitoína como profilaxis frente a un accidente cerebro vascular, posterior a una resección de un tumor cerebral y posterior a un traumatismo encéfalo craneano.

La literatura señala que el uso de fenitoína es útil durante los primeros 7 días posterior a un trauma cerebral, disminuyendo la incidencia de convulsiones^{13, 60-64}, pero sin disminución de la tasa de mortalidad⁶⁶

Para los pacientes críticos después de un trauma cerebral, es difícil alcanzar niveles terapéuticos de fenitoína, situación que se observó en dos de los cuatro pacientes que estuvieron con profilaxis con fenitoína posterior a un TEC, aun así los

dos pacientes restantes llegaron a niveles tóxicos por no considerar el valor de los NP corregidos por albúmina, ni medir NP posterior a la dosis de carga.

En el accidente cerebro-vascular isquémico (ACVi) no existe evidencia concreta, que avale el uso de fenitoína para la prevención de convulsiones⁶⁷⁻⁶⁹. En el caso que el paciente presente actividad convulsiva, se recomienda el uso de antiepilépticos por un mes, y si luego de este periodo el paciente no presenta crisis, se debería suspender el medicamento⁶⁸. En la Clínica las Condes, durante el período de estudio, sólo se presentaron dos casos en los cuales se utilizó fenitoína como profilaxis por ACVi. Si bien, en uno de los casos se llegó a niveles plasmáticos tóxicos, fue por características fisiopatológicas del paciente en cuestión que no podían ser conocidas ni manejadas por el equipo multidisciplinario a cargo de él.

Por otra parte, el accidente cerebro-vascular hemorrágico, se relaciona con mayor riesgo de crisis convulsivas^{67,70}. En el caso de una hemorragia subaracnoidea (HSA), aproximadamente el 20% de los paciente sufre de convulsiones,⁷¹⁻⁷² lo que podría aumentar la presión intracraneana, incrementando el riesgo de sangrado y la tasa de mortalidad.^{69, 71-72}

El uso de fenitoína como profilaxis en un accidente cerebro vascular hemorrágico es controversial,^{71,75} porque el uso de este fármaco está relacionado con una serie de efectos adversos graves.^{73,74} El riesgo de desarrollo de estos efectos puede disminuirse sin afectar la tasa de protección de crisis convulsivas, administrando fenitoína por tres días.^{71,76} Cada uno de los pacientes de este estudio, que usó fenitoína como profilaxis por ACVh la recibió por tres días, sin embargo se observó que en dos muestras se llegó a niveles plasmáticos tóxicos, por administrar dosis de carga mayor a la recomendada y por dar doble dosis de carga en un periodo menor a 12 horas.

Además, las neurocirugías, a las que estuvieron sometidos tres pacientes del estudio, están asociadas a un alto riesgo de eventos convulsivos⁷⁷ y si las crisis convulsivas son tempranas, aumenta el riesgo de hipertensión intracraneana y de hipoxia del tejido dañado.⁷⁸ Es por esto que, posterior a una neurocirugía, se recomienda comenzar con tratamiento anticonvulsivante a la brevedad.⁷⁹ En caso de usar fenitoína, debería administrarse una dosis de carga al paciente, de lo contrario demorará días en alcanzar los niveles plasmáticos terapéuticos. Sólo uno de los

pacientes con profilaxis posterior a una neurocirugía analizados en el trabajo, alcanzó niveles terapéuticos y fue posterior a la dosis de carga de fenitoína.

La fenitoína también se utiliza, como segunda línea, en casos de estado epiléptico convulsivo (SEC) o no convulsivo (SENC),⁸⁰⁻⁸⁵ en su forma inyectable y con una dosis de carga de 18-20 mg/kg.⁸⁸⁻⁸⁹ Una vez que al paciente se le puede administrar medicamentos vía enteral, se realiza traslape a otro medicamento anticonvulsivante con mejor perfil de uso. En el presente trabajo, 4 pacientes fueron tratados por SENC, de estos a dos se les suspendió el medicamento por presentar una reacción adversa a la fenitoína y dos no llegaron a niveles terapéuticos pues se les administró una dosis de carga menor a la recomendada. En el caso de los pacientes tratados por SEC, tampoco se les administró dosis de carga adecuada, presentando niveles subterapéuticos, debido a esto uno de estos pacientes recibió tres dosis de carga en un período total de 10 días previo a su traslado.

Adicionalmente, hay que tener en cuenta que la fenitoína inyectable debe ser diluida en NaCl 0.9%, pues con cualquier otra solución precipita, lo cual hace imposible que sea administrado al paciente, interrumpiendo su terapia farmacológica. Durante el estudio, se observó una incompatibilidad química entre fenitoína y una solución de glucosa al 5%, lo que llevó a que la formulación precipitara impidiendo que la dosis de carga fuera administrada al paciente. Esto fue un caso excepcional, puesto que en la práctica habitual de Clínica las Condes, la fenitoína se administra en infusión de NaCl al 0,9% en un volumen mínimo de 100 ml, con un tiempo de infusión de 60 minutos. Si el paciente tiene vía central, se administra por tal vía, pero de lo contrario se administra por vía periférica.

Mediante este estudio se demostró una amplia variabilidad en los niveles plasmáticos (NP) de fenitoína en pacientes críticos de la UTI de Clínica las Condes, por esta razón se genera la necesidad de implementar una adecuada monitorización del fármaco.

Es debido a esto que la administración de dosis inapropiadas de fenitoína se puede evitar al usar un esquema de medición de niveles plasmáticos y al manejar de manera activa las ecuaciones teóricas, ya que estas últimas ajustan los niveles plasmáticos de fenitoína en pacientes con alteraciones en los parámetros fisiológicos

normales, especialmente en pacientes críticos, que padecen múltiples condiciones que pueden alterar la unión del fármaco a las proteínas^{7,51}.

En el presente estudio, en 41 de las 60 muestras se contaba con la concentración sérica de albumina que permitió corregir los niveles plasmáticos de fenitoína. Posterior al uso de la ecuación de Winter-Tozer, la totalidad de las muestras analizadas aumentaron el valor de sus niveles plasmáticos y 15 de estas subieron de rango en la escala terapéutica; 9 de rango sub-terapéutico a terapéutico y 6 de rango terapéutico a tóxico. (Gráfico N°1). Lo anterior indica que los niveles plasmáticos de fenitoína total suelen subestimar la cantidad de fármaco libre en el plasma, por lo cual, en una unidad de paciente crítico se debe solicitar, como medida estándar al usar fenitoína, la medición de la concentración sérica de albúmina, con esto se puede evitar la administración de dosis de fenitoína mayores a las requeridas por el paciente.

Por otra parte, la dosis de carga de fenitoína es una importante herramienta que permite alcanzar en menor tiempo niveles plasmáticos terapéuticos. En Clínica las Condes, a 20 de los casos en estudio se les administró dosis de carga de fenitoína, cuando estos lo requirieron a su ingreso. En 4 de los pacientes, se les repitió la dosis de carga al tercer día por no alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos.

Debido a la alta variabilidad interindividual que presentan los pacientes a los que se les administra fenitoína, es difícil establecer un protocolo estricto para las dosis de carga que han de ser administradas a los internos en una UTI, sin embargo, la literatura recomienda cargar con 15-20mg/kg de fenitoína^{52,55} y la posterior medición de los niveles plasmáticos entre 60-180 minutos al término de la infusión, pues así se puede establecer la pauta de dosis de mantención. En la Clínica las Condes, no se encuentra estandarizado el tiempo de toma de muestra posterior a la dosis de carga, así entonces, es una oportunidad de optimizar la monitorización de fenitoína el especificar la clara necesidad de medición de este parámetro en un tiempo determinado. Un problema que puede llevar a la falta de medición posterior a la dosis de carga, es la administración de una pauta de dosis de mantención inadecuada, como se observó en 6 muestras, correspondientes a 4 pacientes que llegaron a niveles plasmáticos tóxicos, por tener un esquema de dosis de fenitoína mayor a la requerida. (Gráfico N° 2 y N°3)

En la literatura se recomienda que la dosis de mantención sea de 4-6 mg/kg y se debe administrar de dos a tres veces al día⁵⁵. Lo observado en la tabla N° 6 señala la importancia de la variabilidad interindividual de los sujetos en estudio. A dosis menores a las recomendadas, se observan niveles plasmáticos tóxicos en 3 muestras que aumentan a 5 muestras luego de corregir según concentración de albúmina, las cuales corresponden a 3 pacientes del estudio, por otro lado, a dosis mayores de 6mg/kg se encontraron 5 muestras en rango sub-terapéutico correspondientes a 4 pacientes, que bajan a una muestra posterior al uso de la ecuación adecuada. Para evitar la infra o sobredosificación, es recomendable ir midiendo los niveles plasmáticos de fenitoína en pacientes críticos, a lo menos tres veces a la semana.¹³

Con respecto al tiempo de toma de muestra, se analizó la correlación entre dosis de mantención administrada, tanto en su tiempo de toma de muestra, como en los niveles plasmáticos alcanzados (gráficos N° 2 y N°3). En los gráficos se observó que no existía un protocolo para la toma de niveles plasmáticos y los tiempos de toma de muestra son muy variables.

Los expertos aconsejan que la toma de muestra se realice justo antes de administrar la dosis de mantención.^{12,52,53} y que las determinaciones posteriores a la dosis de carga, se realicen a partir de la tercera dosis⁶². Aunque se encuentran estudios como el de Aranson, Hardman y Reynolds⁵⁴ en donde se afirma que el tiempo de la toma de muestra no es crítico si el paciente toma fenitoína durante un largo período.

Por otra parte, las interacciones de fármacos con fenitoína están ampliamente estudiadas y señaladas en la literatura, existen páginas web y aplicaciones para smartphones que permiten ingresar la terapia farmacológica del paciente e indicar las interacciones entre fármacos. Aun así, lo importante no es sólo conocer estas interacciones, sino ver el grado de relevancia clínica que tienen en cada paciente, y es ahí donde se puede observar el rol del farmacéutico clínico. En el caso de las muestras con niveles plasmáticos tóxicos de fenitoína, podrían interferir medicamentos que aumentarían la fracción libre del fármaco, pero en este estudio, a pesar de la politerapia farmacológica (tabla N°4), no se encontraron interacciones de relevancia clínica, que llevara a un cambio en la dosis, o a la suspensión del medicamento.

Los efectos adversos de la fenitoína pueden ser severos;⁶ sin embargo, en este estudio, 6 pacientes a pesar de presentar niveles plasmáticos tóxicos, no desarrollaron reacciones adversas dosis dependientes como nistagmus, ataxia, disartria, condiciones que son difíciles de evaluar en pacientes se encontraban con sedoanalgesia y ventilación mecánica invasiva.

Además, entre las reacciones de hipersensibilidad, relacionadas con la fenitoína, observadas en este estudio, se puede mencionar la fiebre, la cual tiene un impacto negativo en pacientes neuro-criticos, siendo asociada con un deterioro neurológico, un aumento en el tiempo de estadía hospitalaria y un aumento en la mortalidad⁵⁶⁻⁵⁷. Por esta razón, al encontrar una relación entre el uso de fenitoína y la fiebre, el fármaco se suspendió. Otra consecuencia observada en el estudio, que derivó del uso de este fármaco, fue la eosinofilia. En los 2 casos en que se presentó, el fármaco fue suspendido por la posibilidad de derivar a un desorden más grave como el DRESS.⁵⁸⁻⁵⁹ Así entonces, al administrar este fármaco, se debe tener en cuenta sintomatología de relevancia clínica como la fiebre, el rash, alteraciones en la enzimas hepáticas y alteraciones hematológicas.

Se debe tener en cuenta aquellos fármacos que podrían producir sinergia farmacológica, aumentando el riesgo de algún efecto adverso, como es el caso del uso de hidantoínas junto a inhibidores de la bomba de protones, ya que aumentan el riesgo de trombocitopenia,⁶⁵ así también el uso de fenitoína con corticoides, puesto que pueden aumentar el riesgo de padecer el Síndrome Stevens Johnsons⁶⁶. Si bien 23 de los pacientes del estudio recibieron inhibidores de la bomba de protones, y 9 pacientes recibieron corticoides, no se observó lo antes descrito.

Durante el desarrollo de este estudio, se participó como observador, en el equipo multidisciplinario encargado de la toma de decisiones para indicar fenitoína en aquellos casos donde correspondiera, y en el análisis de los niveles plasmáticos del fármaco, pero una de sus principales limitaciones, fue no estar presente en la extracción de la muestra y en la determinación de la concentración realizada en el laboratorio.

Por otro lado, los datos que se presentaron en el estudio están en función de lo señalado en las fichas clínicas electrónicas de cada paciente. Puede que exista algún

sesgo, si se considera que la toma de muestra no es prioridad para el equipo de enfermería, y se tiene en cuenta además, que el movimiento interno de la UTI puede no siempre haber proporcionado el tiempo para ingresar con exactitud la hora en la que se administró la fenitoína, o el horario en que se tomaban las muestras para enviarlas al laboratorio para la obtención de los niveles plasmáticos del fármaco

A la luz de lo investigado, se pudo apreciar bastantes puntos importantísimos para la optimización de los procedimientos dentro de una UTI, como la estandarización del tiempo de toma de muestra, dosis de carga, medición de niveles plasmáticos posterior a esta, y la relevancia de la medición de concentración sérica de albúmina. Sin embargo, aún no se puede mencionar grandes conclusiones sobre este estudio, tanto más cuanto que, el número de pacientes incluidos es relativamente bajo y además por la ausencia de un protocolo de administración de fenitoína según patología, que lleva a una indicación variable, debido a la rotación de médicos en la unidad.

CONCLUSIONES

1. Este fue el primer estudio observacional realizado en Clínica las Condes sobre el uso de la monitorización de fenitoína en la Unidad de Tratamiento Intensivo.
2. Se incluyeron 24 pacientes en el estudio, de ellos se obtuvieron 68 muestras para el análisis. 47 muestras fueron corregidas en función de la ecuación de Winter-Tozer.
3. De las 68 muestras, 34 se encontraban en niveles plasmáticos sub-terapéuticos, 30 con niveles terapéuticos y sólo 4 con niveles tóxicos. Luego de la corrección según concentración sérica de albúmina, 15 muestras están en rango sub-terapéutico, 21 en rango terapéutico y 11 con niveles plasmáticos tóxicos.
4. A 20 pacientes se les administró dosis de carga en un rango de 9,52 a 22,73mg/kg seguida de una dosis de mantención de 1,1 a 10 mg/kg.
5. Se observaron 4 reacciones de hipersensibilidad que llevan a la suspensión de la fenitoína. No se observó reacciones adversas dosis dependientes.
6. Mediante este estudio se observó que existe amplia variabilidad inter-individual en los niveles plasmáticos de fenitoína en los pacientes críticos de una UTI de Clínica las Condes, esto hace necesario contar con una adecuada monitorización del fármaco.
7. La monitorización de los niveles plasmáticos de fenitoína en la UTI de CLC se puede optimizar al establecer como protocolo la administración de dosis de carga seguida de la medición de los niveles plasmáticos entre 60-180 minutos posteriores al término de la infusión. Generar como medida estándar la solicitud de concentración sérica de albúmina y establecer que el tiempo de toma de muestra debe ser en estado valle.

8. La optimización de la monitorización, según lo visto, podría otorgar a la clínica y al paciente, beneficios en el tratamiento global y podría además beneficios económicos para ambas partes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim, Barnato, Angus et al. The effect of multidisciplinary care teams on intensive care unit mortality. *Arch Intern Med.* 170(4): 369-376. 2010
2. Kane, Weber and Dasta. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med.*29:691-698. 2003.
3. Kopp, Mrgan, Erstad and DUBY. Cost implications of and potential adverse events prevented by interventions of critical care pharmacist. *Am J Health Syst Pharm.* 64:2483-2487. 2007.
4. Winter M., *Farmacocinética clínica básica* [en línea] 2º edición. <<http://books.google.cl/books?id=hH1JBOUtmBgC&pg=PA257&dq=fenito%C3%ADna&hl=es&cd=1#v=onepage&q=fenito%C3%ADna&f=false>>
5. Bergen, *Pharmacokinetics of Phenytoin: Reminders and Discoveries.* *Epilepsy Curr.* 9(4): 102-104. 2009
6. Martín-Calderón J.L., Varona J., Espina L., Monitorización de niveles plasmáticos de fenitoína. *Rev. Diagn Biol* [en línea] 2001, 50(2) <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732001000200001>
7. Von Winckelmann, Spriet and Willems. Therapeutic Drug Monitoring of Phenytoin in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 28(11):1391-1400, 2008
8. Touw, Neef, Thomson et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update. *Eur J Hosp Pharm Sci.* 13(4): 83-91. 2007
9. Conde Aquerreta, Eslava et al. Impacto clínico y económico de la incorporación del farmacéutico residente en el equipo asistencial. *Farm Hosp.*30(5):284-290.2006
10. McMullin, Hennenfent, Ritchie, Huey et al. A Prospective, randomized trial to asses the cost impact of Pharmacist-initiated interventions. *Arch Intern Med.* 159:2306-2309. 1999.
11. Schumock, Butler, Vermeulen, Arondekar et al. Evidence of Economic Benefit of Clinical Pharmacy Services: 1996-2000. *Pharmacotherapy.* 23(1):113-132. 2003.
12. Martinelli and Mühlebach, Rapid IV loading with phenytoin with subsequent dose adaptation using non steady serum level and a Bayesian forecasting computer program to predict maintenance doses. *J Clin Pharm Ther.* 28:335-393. 2003.
13. Temkin, Dikmen, Wilensky et al. A randomized, double blind study of phenytoin for the prevention of post traumatic seizures. *N Engl J Med.* 323(8):497-502. 1990
14. Leppik, Boucher, Wilder, Murthy et al. Pharmacokinetics and safety of phenytoin prodrug given IV or IM in patients. *Neurology* 40: 456-460. 1990.
15. Micromedex. <<http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/>> [en línea] consulta: 20 Enero 2012.
16. Burton et al. *Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: Principles of therapeutic drug monitoring.* <<http://books.google.cl/books?id=n6PQxWEaXuwC&pg=PA481&dq=Applied+pharmacokinetics:+Principles+Of+therapeutic+drug+monitoring+phenytoin&hl=es&s>>

a=X&ei=ytaQT8yvBKr06AGn_8C4BA&redir_esc=y#v=onepage&q=Applied%20pharmacokinetics%3A%20Principles%20Of%20therapeutic%20drug%20monitoring%20phenytoin&f=false>

17. Robles A., Niveles plasmáticos de fenitoína y farmacocinética de Michaelis-Menten, en población pediátrica mexicana. *Rev Mex Cs Farm.* Jun. 2007; 38(2): 42-47.
18. Yasumori, Chen, Li, Ueda et al. Human CYP2C-Mediated Stereoselective Phenytoin hydroxylation in Japanese: Difference in Chiral Preference of CYP2C9 and CYP2C19. *Biochem Pharmacol.* 57:1297-1303. 1999
19. Hung, Lin, Chen, Chang et al. Dosage Recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/CYP2C19 polymorphism. *Ther Drug Monit.* 26(5):534-540. 2004.
20. Lakhan, Kumari, Singh, Kalita et al. Possible role of CYP2C9 & CYP2C19 single nucleotide polymorphisms in drug refractory epilepsy. *Indian J Med Res.* 134:295-301. 2011
21. Mamiya, Ieiri, Yukawa, Imai et al. The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: Studies in Stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia.* 39(12):1317-1323. 1998
22. Klotz. The Role of Pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs. Pharmacokinetic and Therapeutic Implications. *Clin Pharmacokinet.* 46(4): 271-279. 2007.
23. Kesavan, Narayan and Adithan. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on phenytoin-induced neurological toxicity in Indian epileptic patients. Abstract. *Eur J Clin Pharmacol.* 66(7): 689-696. 2010.
24. Taguchi, Hongou, Yagi et al. Evaluation of Phenytoin Dosage Regimens based on genotyping of CYP2C Subfamily in routinely treated Japanese patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 20(2):107-112. 2005.
25. Williams. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health Syst Pharm.* 65(24):2347-2357. 2008
26. Bauer. Interference of oral phenytoin absorption by continuous nasogastric feedings. Abstract. *Neurology.* 32(5):570. 1982
27. Mojtaba and Ahmadi. Enteral Nutrition and Phenytoin Administration in head trauma patients. *Tanaffhos.* 7(3):59-62. 2008
28. Au Yeung and Ensom. Phenytoin Feedings: Does Evidence Support an Interaction? *Ann Pharmacother.* 34: 896-905. 2000.
29. Haruda. Phenytoin hypersensitivity. Abstract. *Neurology.* 29(11):1480-1485. 1979.
30. Rapp, Norton, Young and Tibbs. Cutaneous reactions in head injured patients receiving phenytoin for seizure prophylaxis. Abstract. *Neurosurgery.* 13(3):272-275. 1983
31. Silverman, Fairley and Wong. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. Abstract. *J Am Acad Dermatol.* 18(4 pt1): 121-141.
32. Leong and Chng. Allergic reactions to phenytoin in a general Hospital in Singapore. Abstract. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 14(2): 65-68. 1996.
33. Holtzer, Reisner. Phenytoin induced thrombocytopenia. Abstract. *The Ann Pharmacother.* 31(4):435-437. 1997

34. Sanchez-Morillas, Laguna-Martínez, Reaño-Martos et al. A case of hypersensitivity syndrome due to phenytoin. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 18(1): 71-77. 2008.
35. Armin, Chavoshzadeh, Mohkam and Rezaei. Antiepileptic hypersensitivity and DRESS syndrome due to phenytoin in two pediatric cases. *Turk J Pediatr.* 51(1):76-77. 2009.
36. Anderson, Lin, Temkin et al. Incidence of intravenous site reactions in neurotrauma patients receiving valproate or phenytoin. *Ann Pharmacother.* 34:697-702. 2000.
37. Appleton and Gill. Adverse events associated with intravenous phenytoin in children: a prospective study. *Seizure.*12:369-372
38. Trissel. Handbook on injectable drugs. 14^a ed. Maryland. American Society of Health-System Pharmacists. 2007. 1340-1347.
39. Edwards and Bosck. Extravasation injury of the upper extremity by intravenous phenytoin. *Anesth Analg.* 94: 672-673. 2002.
40. Gannaway, Wilding, Siepler et al. Clinical use of intravenous phenytoin sodium infusion. Abstract. *Clin Pharm.* 2(2): 135-138. 1983
41. Andersen, Moller, Gram, Jensen et al. Phenytoin-loading: pharmacokinetic comparison between intravenous bolus injection and diluted standard solution. Abstract. *Acta Neurol Scand.* 85(3): 174-176.1992.
42. Earnest, Marx and Drury. Complications of intravenous phenytoin for acute treatment of seizures. Abstract. *JAMA.* 249:762-765.1983
43. Power, Forbes, van Heerden and Ilett. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet.* 34(1):25-56. 1998
44. Boucher, Wood and Swanson. Pharmacokinetics changes in critical illness. *Crit Care Clin.* 22:255-271. 2006.
45. García M, Castillo L. Categorización de usuarios: una herramienta para evaluar las cargas de trabajo de enfermería. [en línea] *Rev. Méd. Chile* 128 (2) 177-183. 2000. <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872000000200007&lng=es. doi: 10.4067/S0034-98872000000200007>. [Consulta: 20 nov. 2011]
46. García. Categorización de los usuarios del hospital clínico de la Universidad Católica de Chile según dependencia y riesgo. *Horiz. Enferm. Abstract.* (6(2):56-64) 1995.
47. Campos G. Diseño de un Sistema de Control de Gestión para la Unidad de Gestión centralizada de camas del Ministerio de Salud. Memoria para optar al título de Ingeniero Civil Industrial. Santiago, Chile. Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, 2010, 14h
48. Anderson, Pak, Doane, Griffy et al. Recised Winter-Tozer equation for normalized phenytoin concentration in trauma and elderly patients with hipoalbuminemia. *Ann Pharmacother. Abstract.* (31(3):179-184) 1997.
49. Gidal, Anderson. Epilepsy in the elderly: Special Pharmaco-therapeutic considerations. [en línea] *Consultant Pharmacists.* Agosto 2003. <<http://dida.library.ucsf.edu/pdf/ina00a10>> [consultado: 04 dic 2011]
50. Anderson et al. Incidence of intravenous site reactions in neurotrauma patients receiving valproate or phenytoin. *Ann Pharmacother.* 34:697-702. 2000.

51. Krasowski and Penrod. Clinical decision support of therapeutic drug monitoring of phenytoin: measured versus adjusted phenytoin plasma concentrations. *BMC Med Inform Decis Mak.* 14:12-17. 2012.
52. Pillai, Vaidya, Khade and Hussainy. Variability of serum phenytoin levels in critically ill head injured patients in intensive care unit. *Indian J Crit Care Med.* 12(1):24-27.2008.
53. Riviello, Roe, Sapin and Groverl. Timing of maintenance phenytoin therapy after loading dose. Abstract. *Pediatr Neurol.* 7(4): 262-265. 1991.
54. Aranson, Hardman and Reynolds. ABC of Monitoring Drug Therapy. Phenytoin. *BMJ.* 305:1215-1218. 1992.
55. Hawcutt, Sampath, Timmis et al. Serum phenytoin concentrations in pediatric patients following intravenous loading. *Arch Dis Child.* 96:883-884. 2011.
56. Diringer, Reaven, Funk and Uman. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 32(7):1489-1495. 2004
57. Badjatia. Hyperthermia and fever control in brain injury. Abstract. *Crit Care Med.* 37(7 Suppl):S250-257. 2009.
58. Oelze and Pillow. Phenytoin-Induce drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: A case report from the emergency department. *J Emerg Med.* 2011.
59. Fleming, Marik. The DRESS syndrome: the great clinical mimicker. Abstract. *Pharmacotherapy.* 31(3):332. 2011.
60. Haltiner, Newell, Temkin et al. side effects and mortality associated with the use of phenytoin for early post traumatic seizure prophylaxis. *J Neurosurgery.* 91(4):588-592. 1999.
61. Cotton, Kao, Kozae and Holcomb. Cost-utility analysis of levetiracetam and phenytoin for posttraumatic seizure prophylaxis. Abstract. *J Trauma.* 71(2):375-379. 2011.
62. Debenham, Sabit, Saluja et al. A critical look at phenytoin for early post-traumatic seizure prophylaxis. Abstract. *Can J Neurol Sci.* 38(6):896-901. 2011.
63. Brophy, Tesoro, Schrote and Garnett. Pharmacist impact on posttraumatic seizure prophylaxis in patients with head injury. Abstract. *Pharmacotherapy.* 22(2):251-255. 2002.
64. Bernard, Chang and Lowenstein. Practice parameter: Antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurology.* 60(1): 10-16. 2003
65. Ranzino, Sorrells, Manor. Possible acute thrombocytopenia post esomeprazole and hydantoin coadministration. Abstract. *J Pract Pharm.* 23(2):140-143. 2010.
66. Kler. PSS1. Stevens-Johnson and red man syndrome: A case report on adverse drug reactions of simultaneous use of phenytoin and vancomycin. Abstract. *Value in Health.* 14(3): A53. 2011.
67. Liu, Bhardwaj. Use of prophylactic anticonvulsants in neurologic critical care: A critical appraisal. *Neurocritical Care.* 7:175-184. 2007.
68. Myint, Staufenberg and Sabanathan. Post stroke seizure and post epilepsy. *Postgrad Med J.* 82:568-572.
69. Arboix, García-Eroles, Massons et al. Predictive factors of early seizure after acute cerebrovascular disease. *Stroke.* 28:1590-1594. 1997.
70. Bladin, Alexandov, Bellavance et al. Seizure after stroke. Abstract. *Arch Neurol.* 57: 1617-1622. 2000.

71. República de Chile. Ministerio de Salud. 2007. Guía Clínica Hemorragia Sub-Aracnoidea secundaria a rotura de aneurisma.
72. Murphy-Human, Welch, Zipfel et al. Comparison of short duration levetiracetam with extended course phenytoin for seizure prophylaxis after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 75(2):269-274. 2012.
73. Shah, Husain. Utility of levetiracetam in patients with subarachnoid hemorrhage. *Seizure.* 18(10): 676-679. 2009
74. Naidech. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 40(12): 3810-3815. 2009.
75. Lanzino et al. Seizure anticonvulsants after aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care.* 15(2): 247-256. 2011.
76. Chummanvej, Dunn, Kim. Three day phenytoin prophylaxis is adequate after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 60(1): 99-102. 2007.
77. Temkin. Prophylaxis anticonvulsants after neurosurgery. *Epilepsy.* 2/4): 105-107. 2002.
78. Iudice and Murri. Pharmacological prophylaxis of post-traumatic epilepsy. *Drugs.* 59(5):1091-1099. 2000.
79. Milligan et al. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Abstract. Neurology.* 71(9): 665-669. 2008.
80. Maganti, Gerber, Drees and Chung. Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 12:572-586. 2008.
81. Campos, Pérez. Status Epiléptico no convulsivo, una perspectiva clínica (Revisión bibliográfica). *Rev Med Costa Rica y Centroamérica.* LXVI (588): 141-146. 2009
82. Meierkard, Holtkamp. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol.* 6(4): 329-339.2007.
83. Abou Khaled, Hirsch. Updates in the management of seizures and status epilepticus in critically ill patients. *Neurol Clin.* 26: 385-403. 2008
84. Basin, Smith and Bleck. Clinical Review Status Epilepticus. *Crit Care.* 6:137-142. 2002.
85. García. Status epilepticus convulsivo generalizado. *An Med Interna.* 18: 291-293. 2001.

ANEXOS

Anexo 1: Características del paciente

Género	
Edad	
Antecedentes mórbidos	
Fármacos previos	
Razón ingreso a UTI	
Fecha ingreso	
Fecha egreso	
Razón de suspensión de fenitoína	

Anexo 2: Características del esquema farmacológico administrado durante estadía en UTI

Fármaco	Dosis	Posología	Vía de administración	Fecha de Inicio	Fecha de término

Anexo 3: Parámetros de laboratorio

N° Día	P	Crea	BUN	Cl	T°	Hemograma

P: peso Crea: creatinina BUN: nitrógeno uréico Cl: clearance T°: temperatura

Anexo 4: Análisis de Fenitoína:

Nº día	
Dosis Carga	
Horario de administración	
Dosis Mantenimiento	
Horario de administración	
Horario Toma muestra	
Niveles Plasmáticos	
Albumina	
Niveles plasmáticos corregidos	
Tiempo toma de muestra post dosis de carga	
Tiempo toma muestra pre dosis de mantención	
Tiempo toma de muestra post dosis de mantención	
Vía de administración	

Anexo 5: Categorización riesgo-dependencia [a-c]

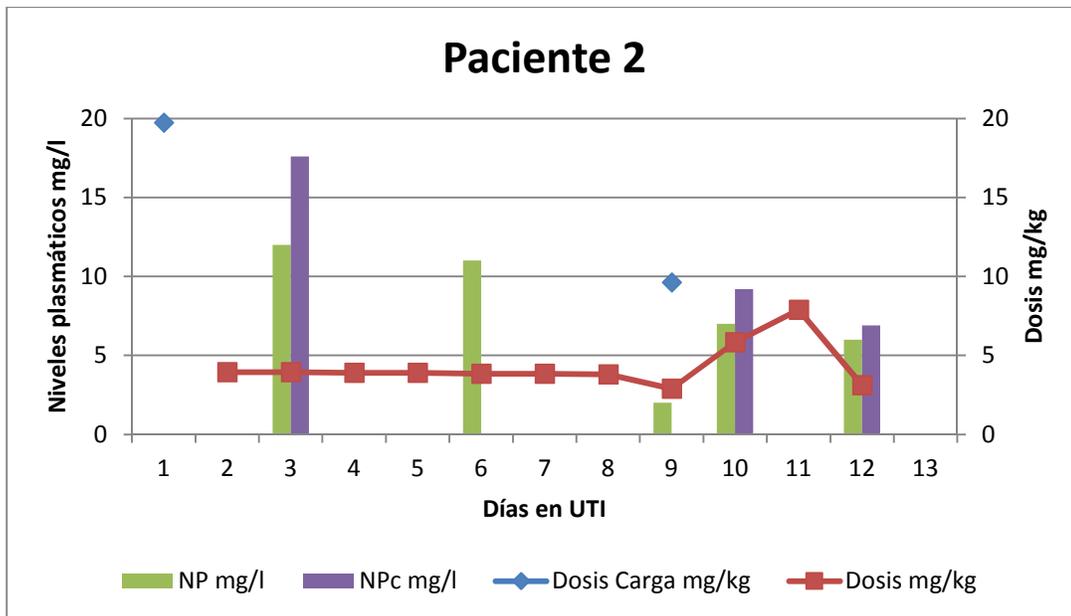
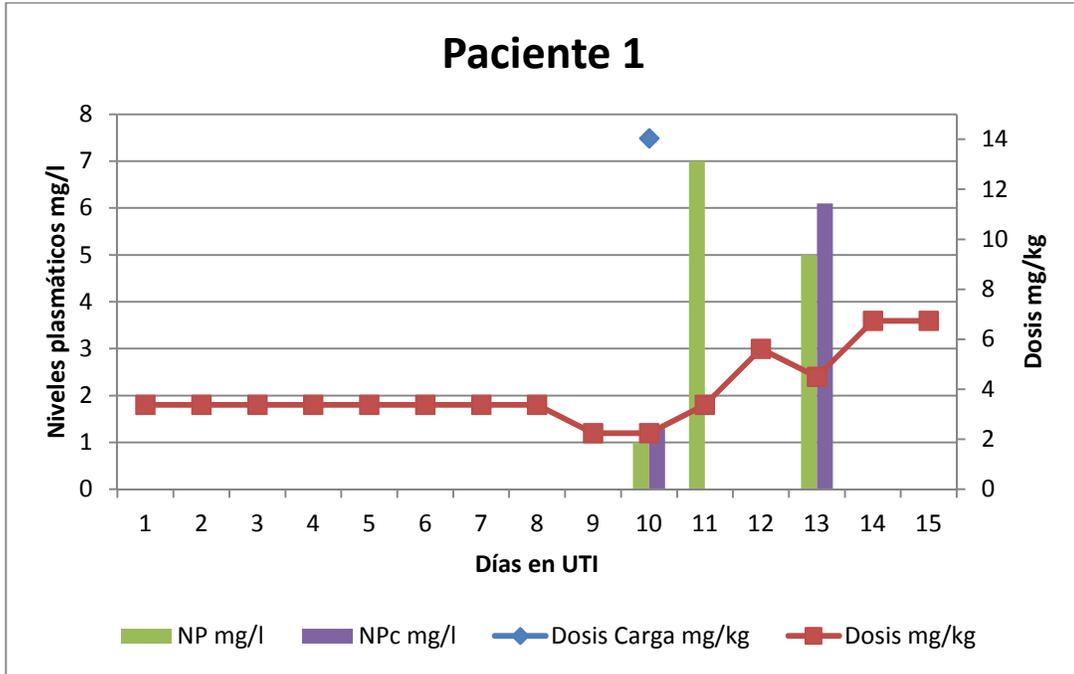
		1	2	3
		Dependencia Total	Dependencia Parcial	Auto valencia
A	Máximo riesgo terapéutico	A1	A2	A3
B	Alto riesgo terapéutico	B1	B2	B3
C	Mediano riesgo terapéutico	C1	C2	C3
D	Bajo riesgo terapéutico	D1	D2	D3

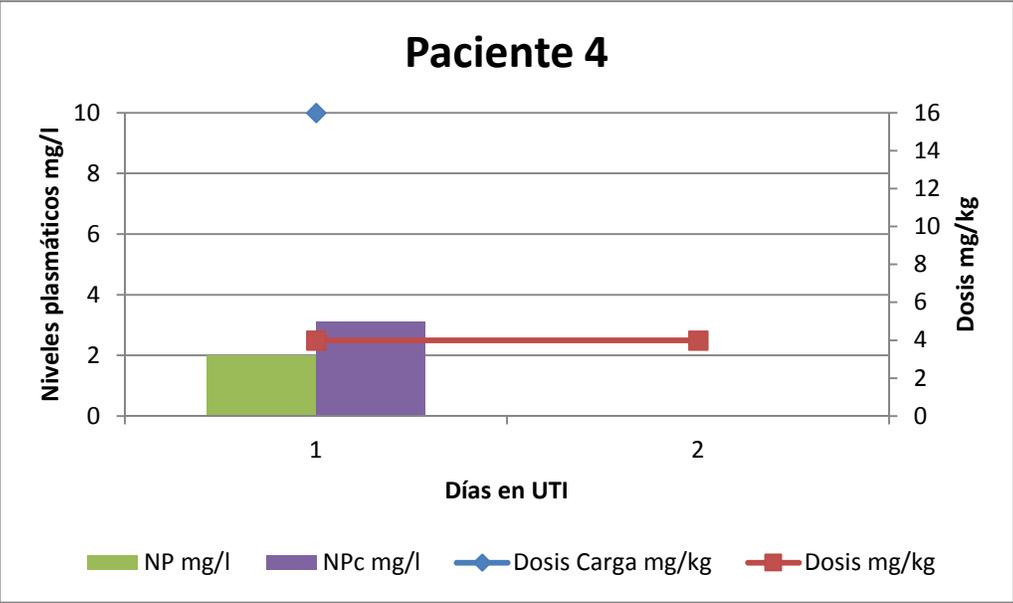
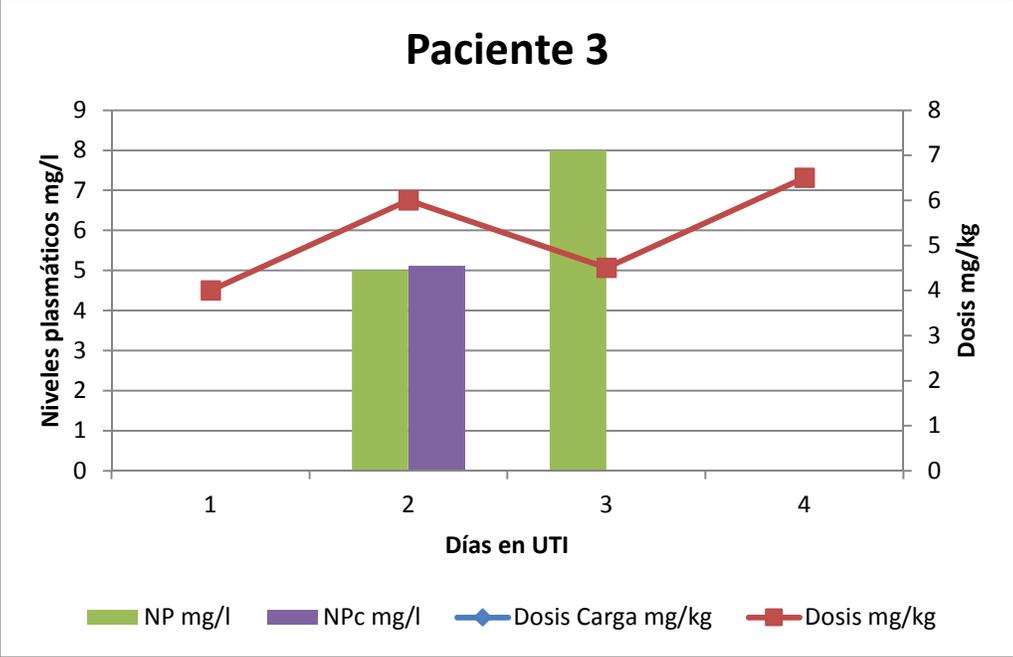
Anexo 6: Resumen pacientes en estudio.

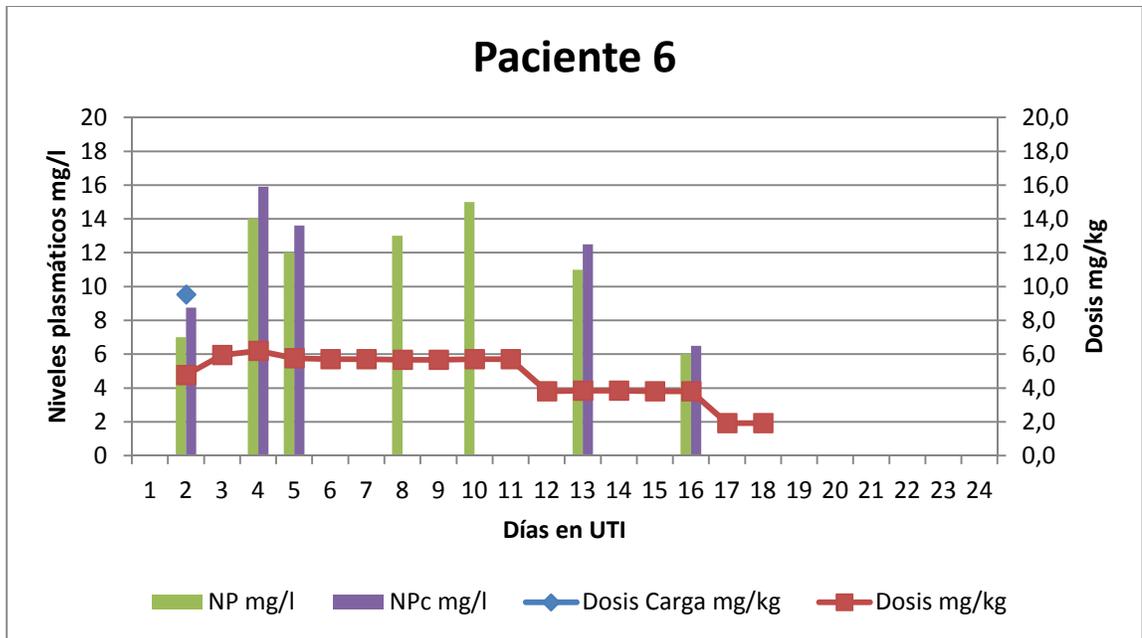
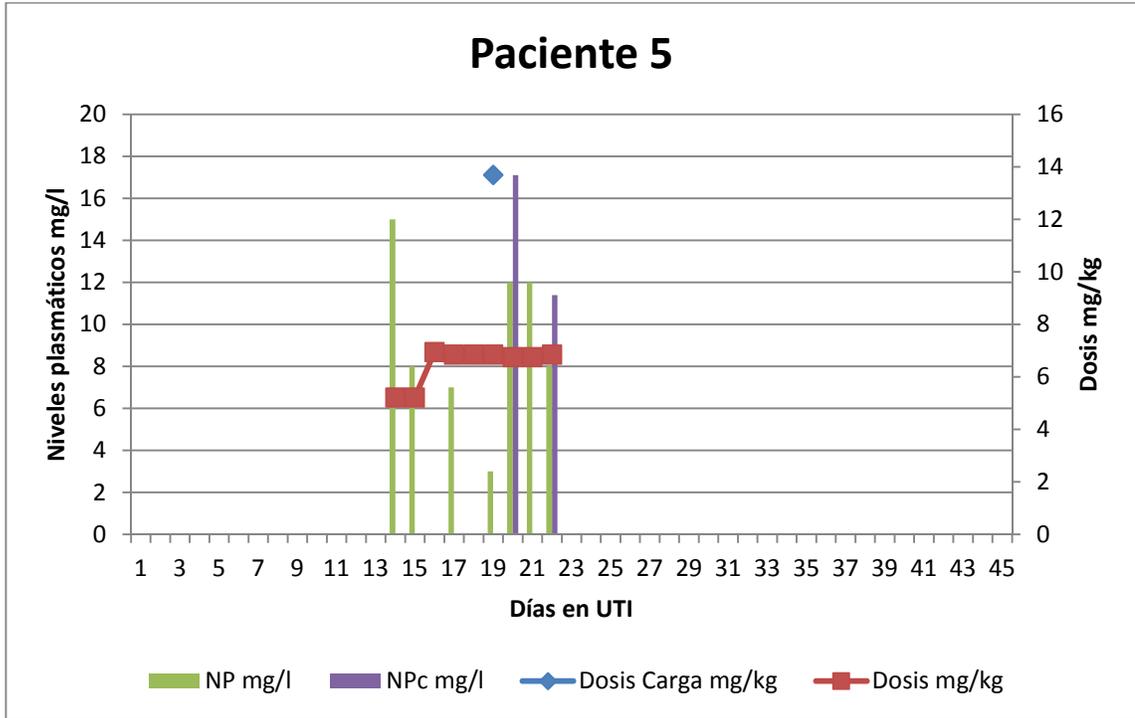
P	Ingreso	Indicación	Suspensión	Edad	G	Peso	Cl.	Ventilación	Sedo-A	Caract.	UTI	FNT
1	Res.Tu	Profilaxis	Traslado	62	M	89	147	VMI	×	b3	15	15
2	TEC	Profilaxis	NP st	22	M	73	153	VMI	×	a1	13	12
3	Res. Tu.	Profilaxis	Traslado	20	F	50	49	No VMI	×	c3	4	4
4	Shock séptico	Uso previo	Traslado	40	M	75	118	VMNI	×	a1	2	2
5	ACVh	SENC	Traslape	61	F	68	130	VMI	×	c1	45	8
6	ACVi	SENC	NP st	66	M	105	165	VMI	×	a1	24	16
7	Shock séptico	Uso previo	Traslado	54	M	103	46	VMI	×	a1	6	6
8	ACVh	Profilaxis	Traslado	62	F	64	64	VMI		b1	3	3
9	TEC	SENC	RAM	67	M	67	143	VMI	×	a1	13	6
10	TEC	Profilaxis	NP tox	35	F	51	122	VMI	×	a1	8	3
11	Res. Tu.	Profilaxis	Traslado	54	M	99	148	No VMI		a1	2	2
12	TEC	SENC	RAM	21	F	60	133	VMI	×	a1	24	5
13	Res. Tu.	SEC	NP st	45	F	68	106	VMI		a1	20	9
14	ACVh	Profilaxis	Muerte	22	F	67	122	VMI	×	a1	8	3
15	TEC	Profilaxis	Muerte	47	M	96	64	VMI	×	a1	4	3
16	ACVi	SEC	Muerte	44	F	59	78	VMI	×	a1	4	3
17	Ventriculitis	SEC	RAM	55	F	61	188	VMI	×	a1	7	4
18	ACVh	Profilaxis	Error ind.	46	F	45	84	No VMI		c1	7	3
19	ACVh	SEC	Traslado	50	M	86	27	VMI	×	a1	10	10
20	TEC	Profilaxis	Traslado	18	M	50	156	VMI	×	a1	12	12
21	ACVi	Profilaxis	RAM	58	F	75	111	VMI	×	a1	31	9
22	ACVh	SEC	Traslado	53	M	82	137	No VMI		b1	2	2
23	ACVh	Profilaxis	Traslado	35	F	63	191	VMI		a1	7	3
24	ACVi	Profilaxis	Traslado	71	M	91	103	VMI	×	a1	4	3

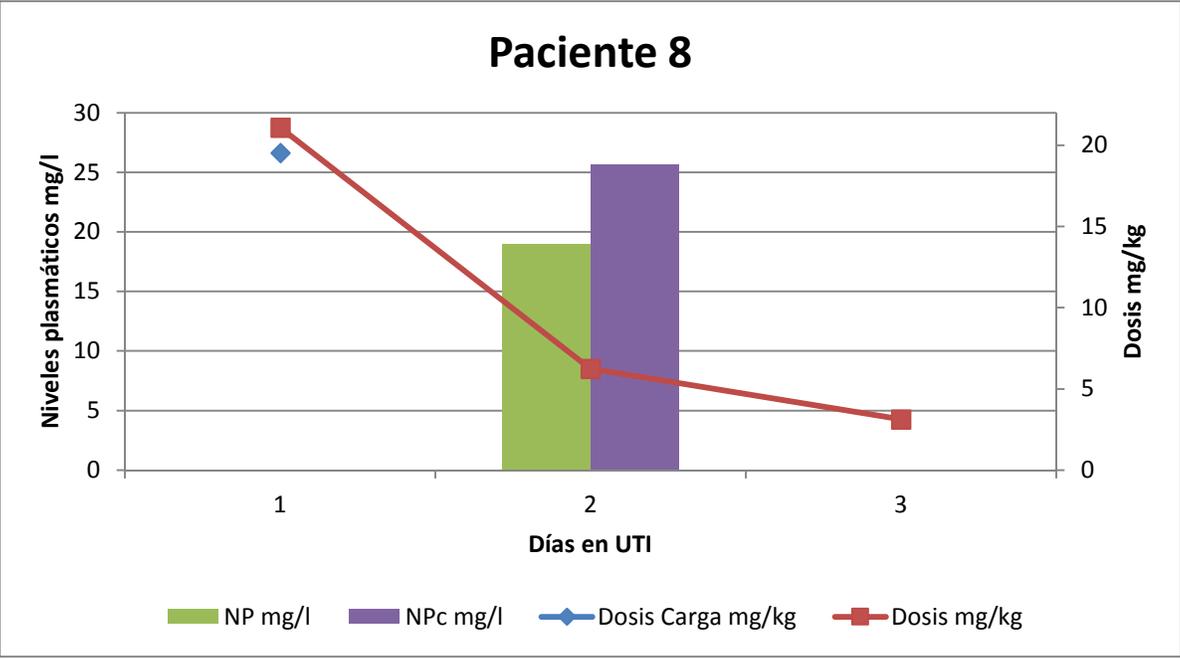
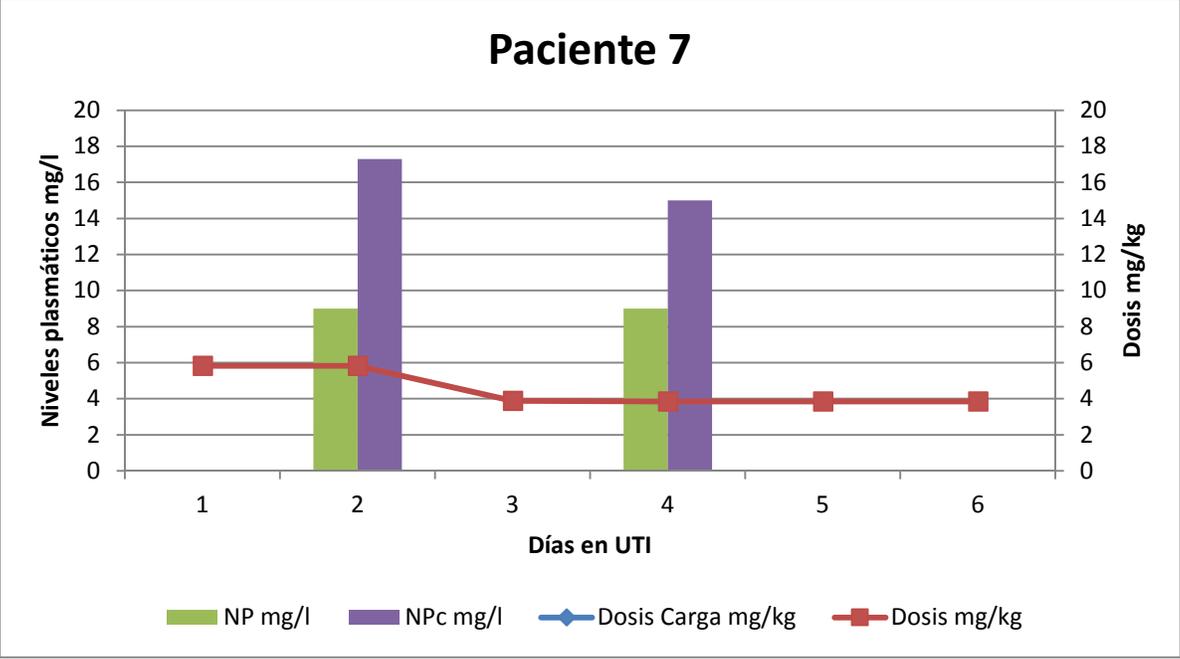
P: Paciente G: Género M: Masculino F: Femenino Cl: Clearance renal SedoA: sedo analgesia. Caract: Caracterización riesgo-dependencia UTI: Número de días en Unidad de Tratamiento Intensivo, FNT: Número de días con fenitoína, Res. Tu: Resección tumor. ACVh: Accidente cerebro vascular hemorrágico, ACVi: Accidente cerebro vascular isquémico VMI: Ventilación Mecánica Invasiva, NO VMI: Sin VMI ACV: Accidente cerebro vascular. TEC: traumatismo encéfalo-craneano. SENC: Estado epiléptico no convulsivo. SEC: Estado epiléptico convulsivo. NP: Niveles plasmáticos NPst: NPsubterapéuticos, NPtox: NP tóxicos, RAM: Reacción Adversa al Medicamento Error ind: error en la indicación

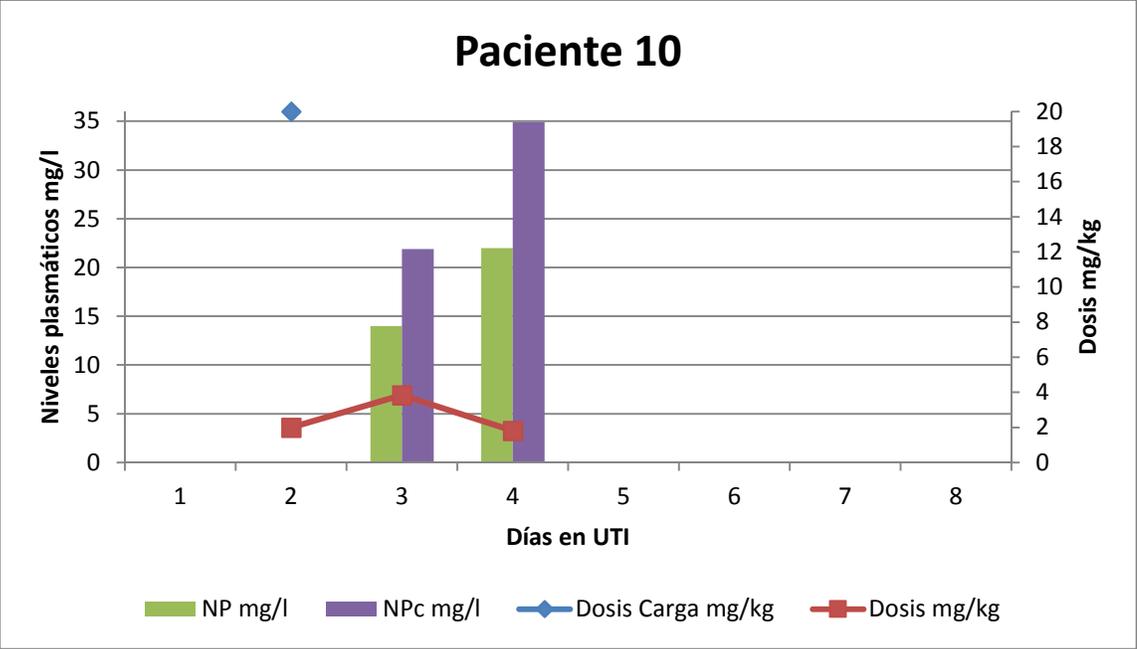
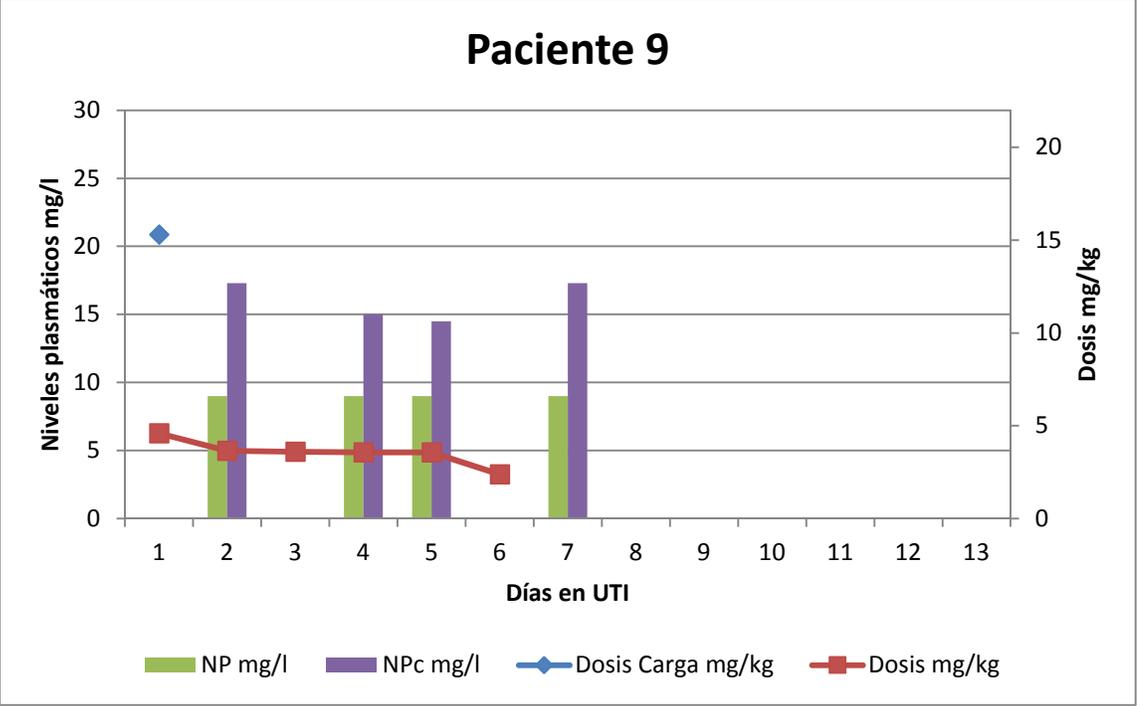
7: Gráfico de cada paciente con dosis y niveles plasmáticos.



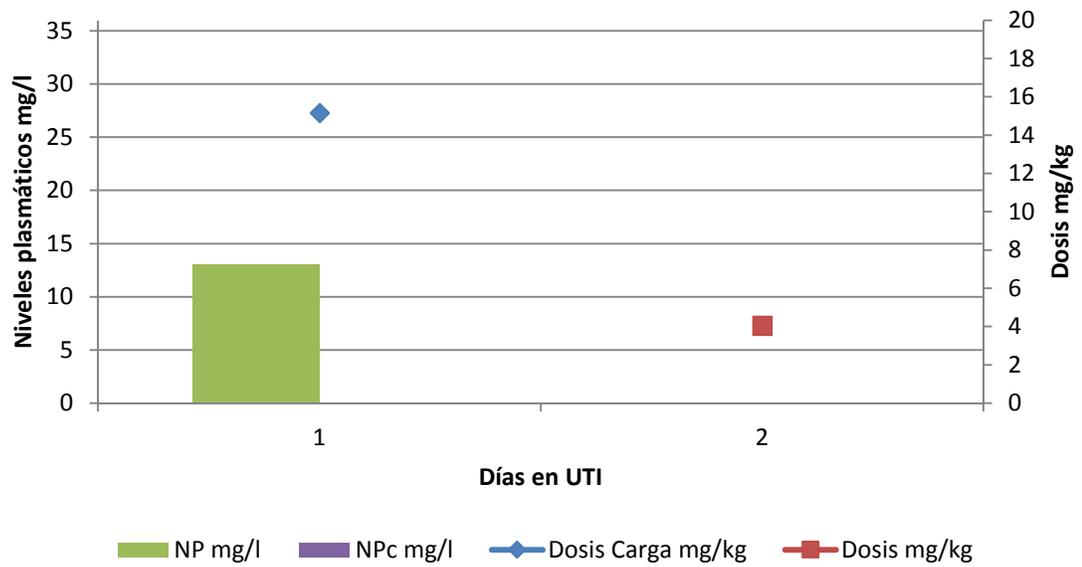




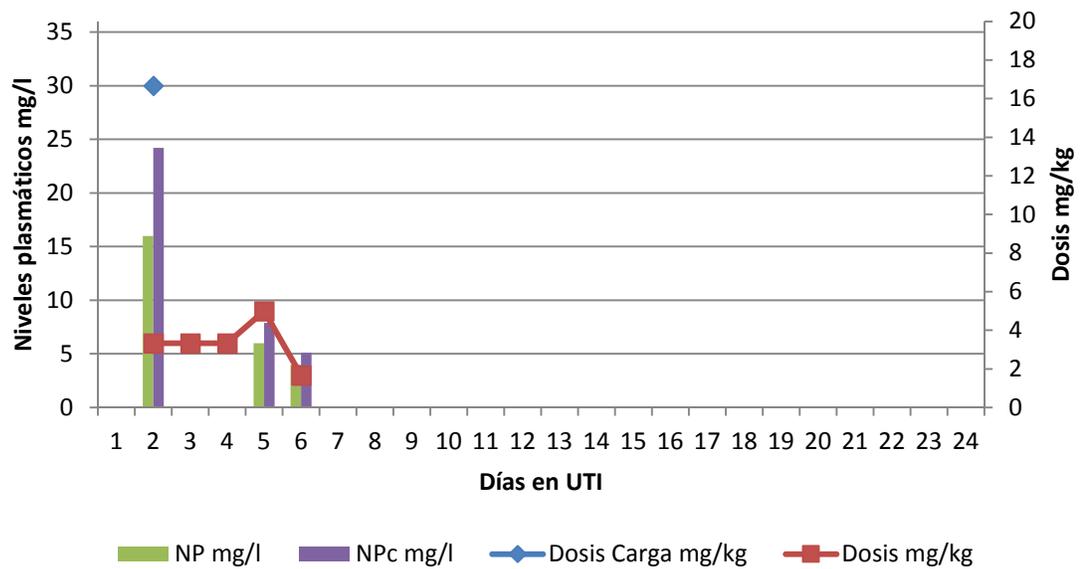




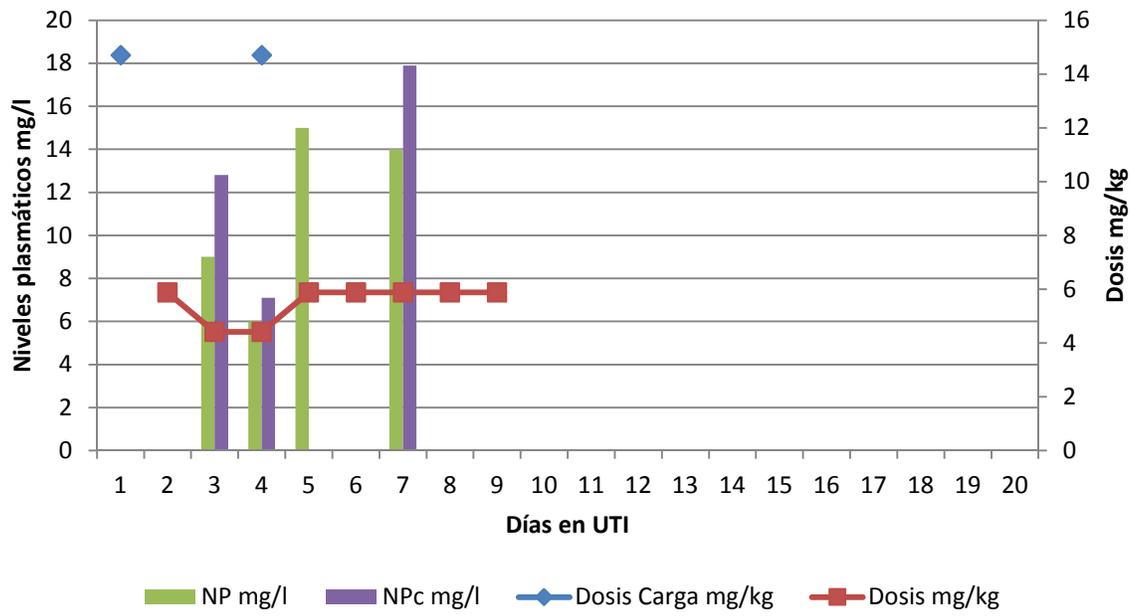
Paciente 11



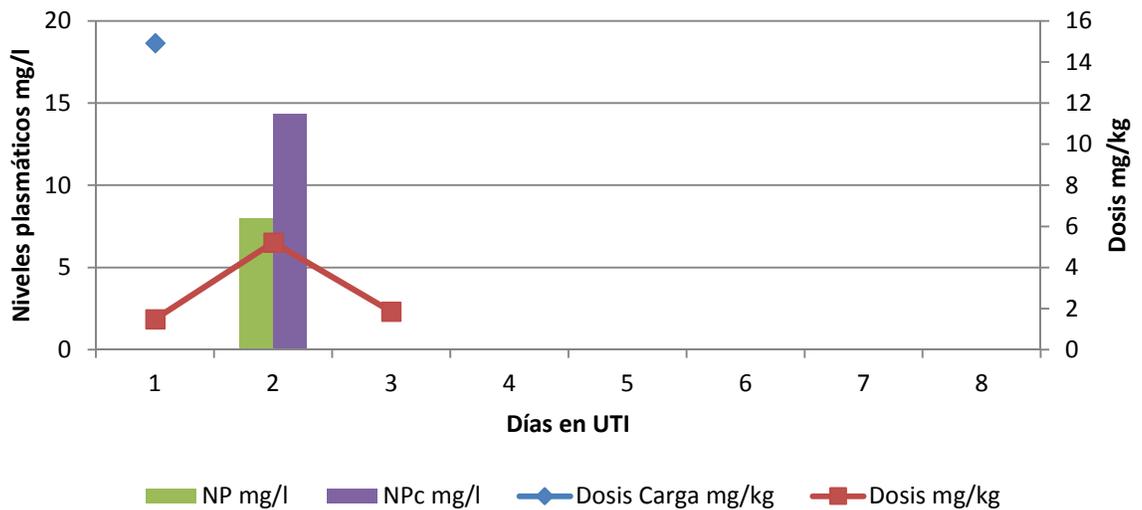
Paciente 12

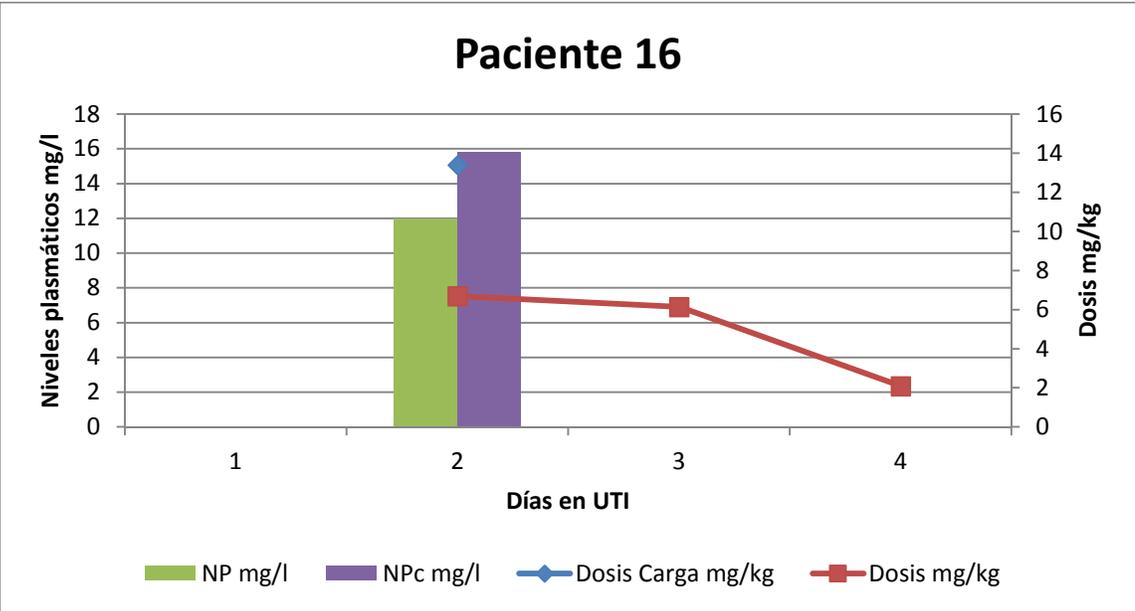
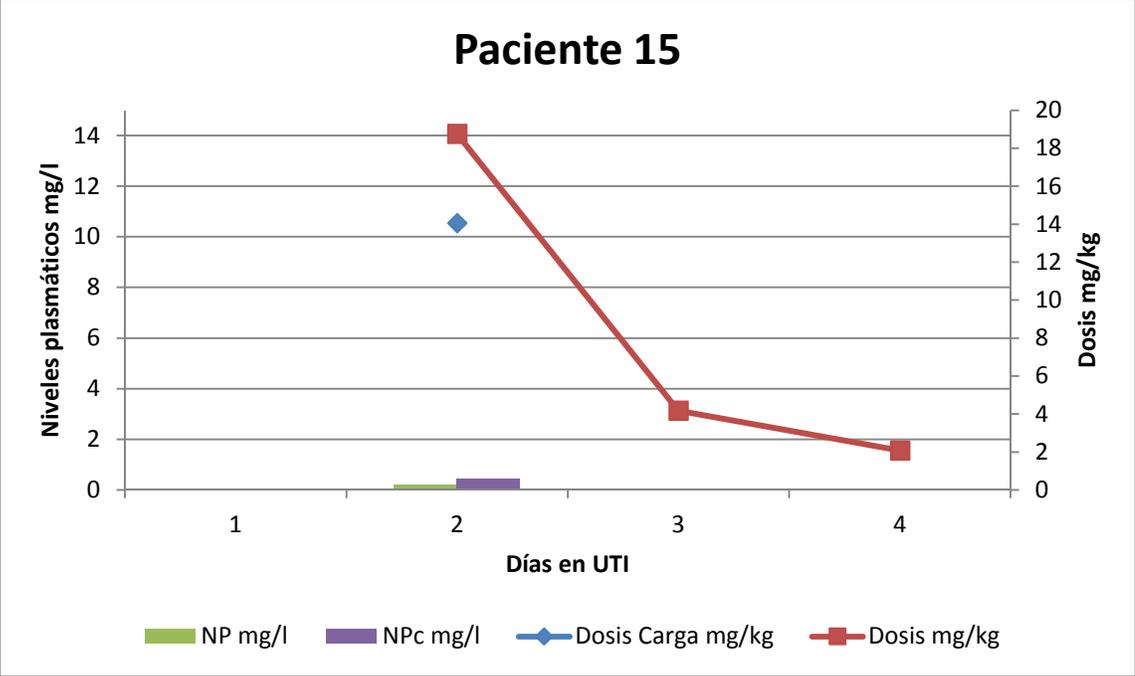


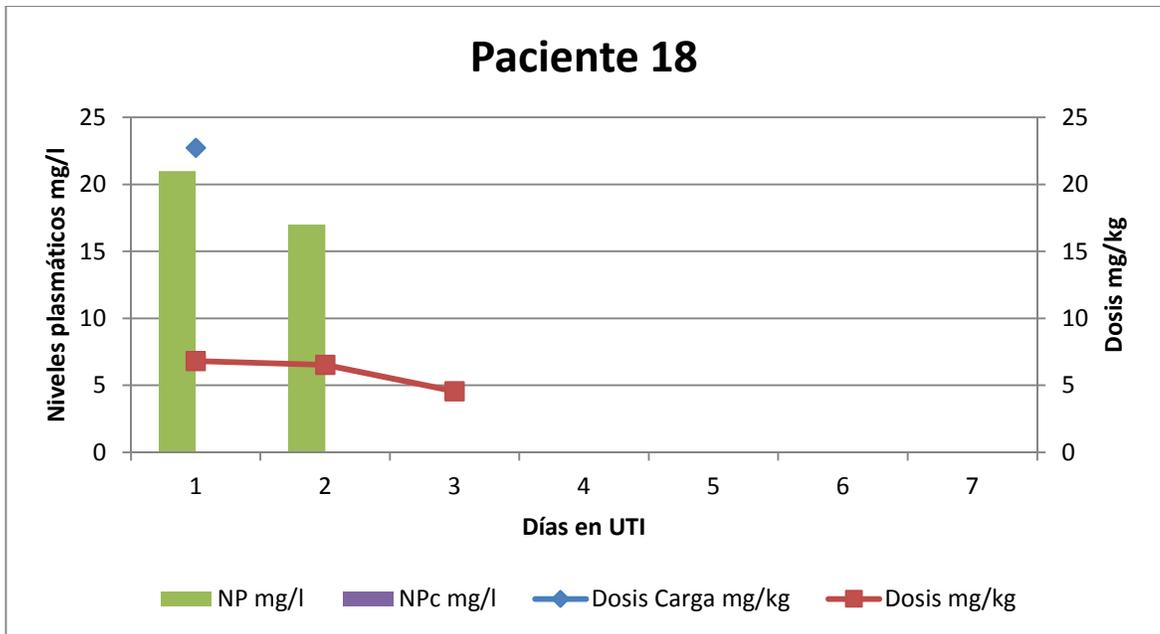
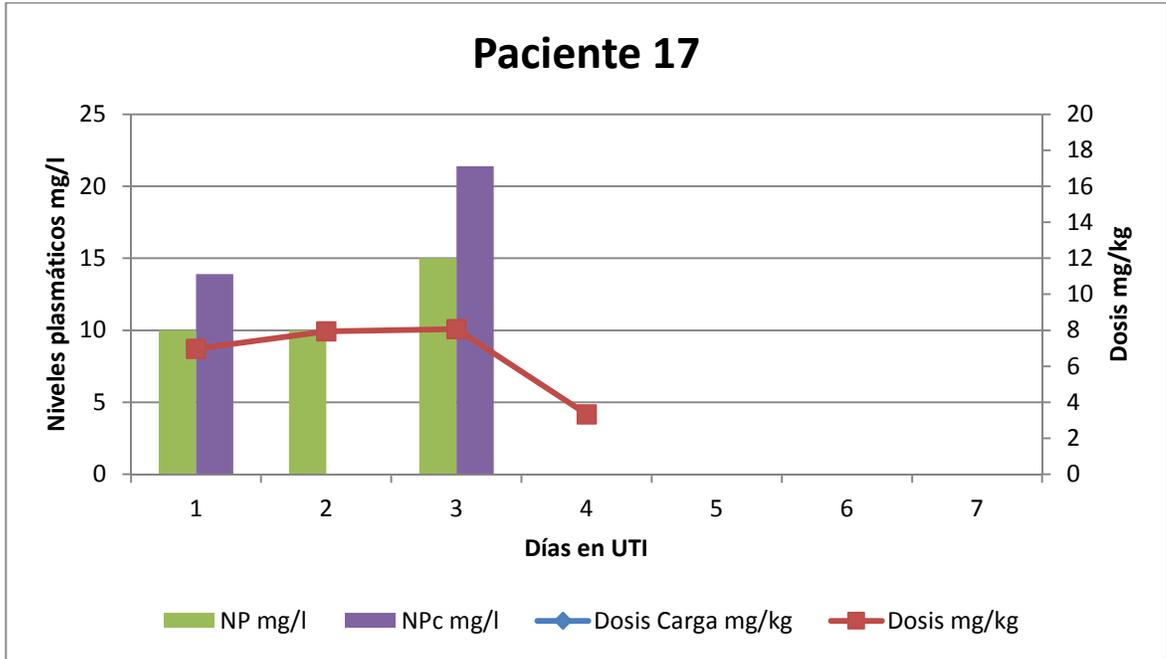
Paciente 13

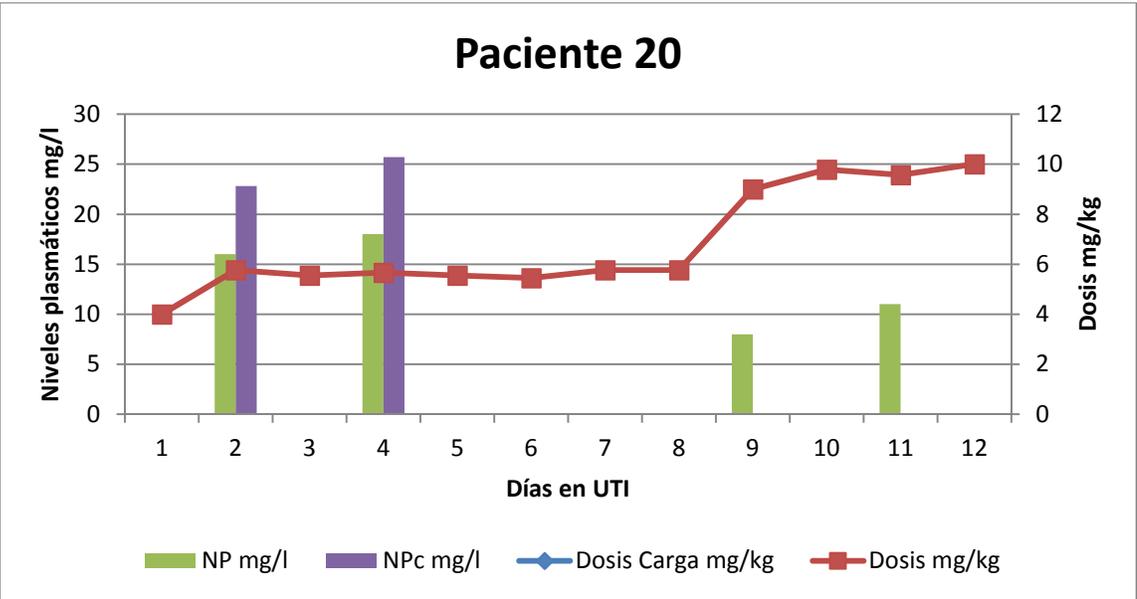
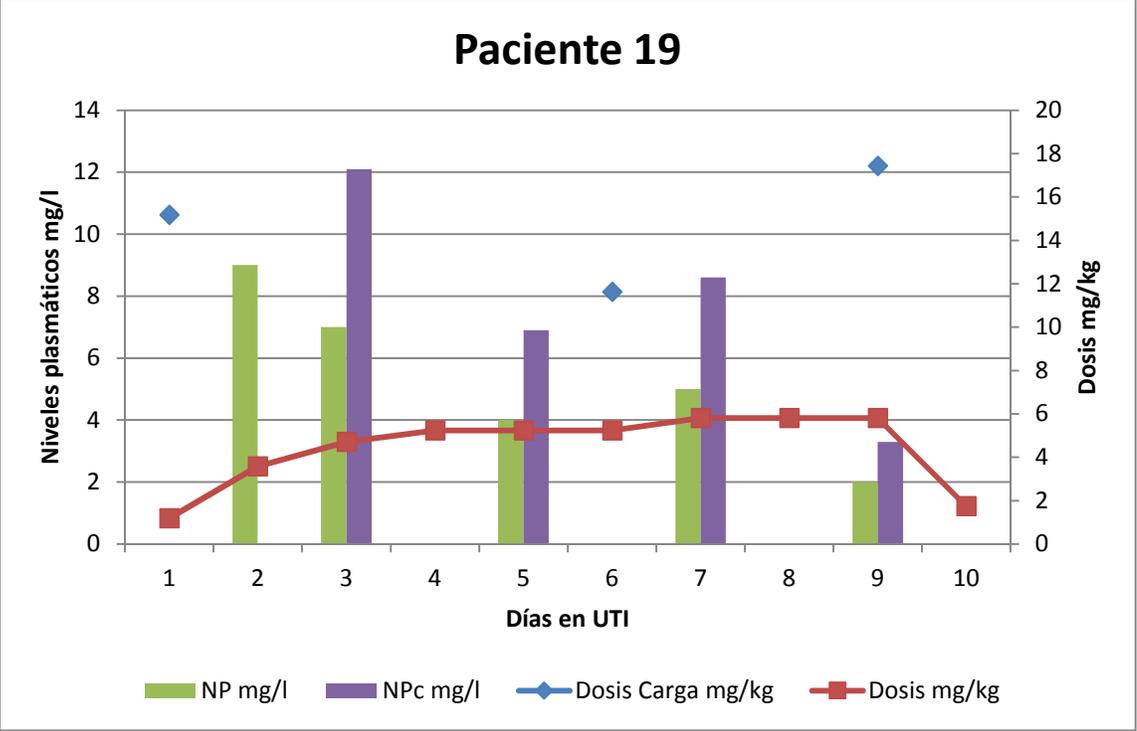


Paciente 14

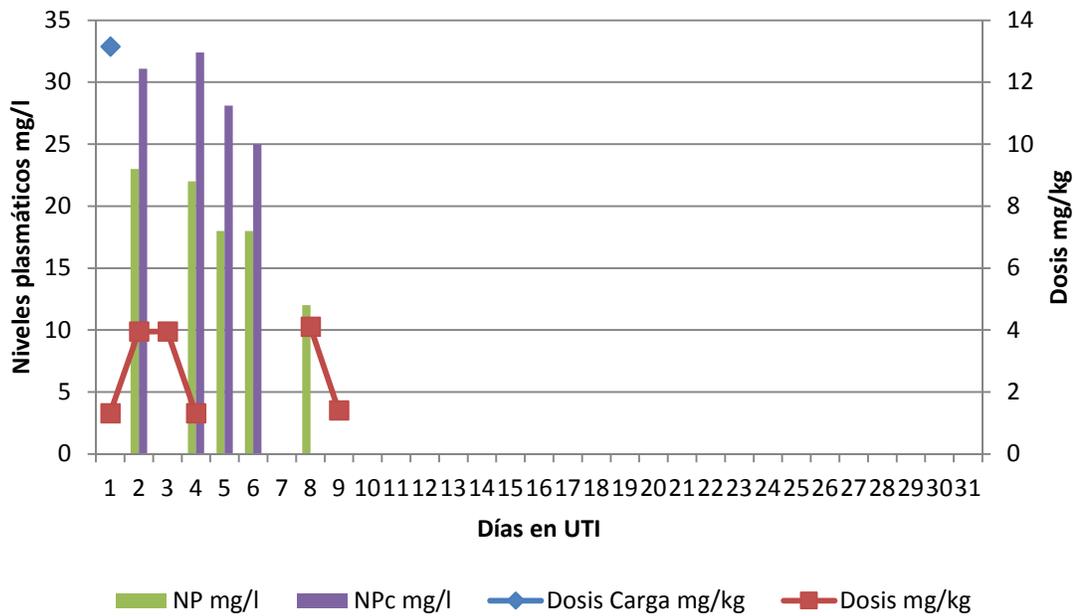








Paciente 21



Paciente 22

