

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades
Departamento de Química Farmacéutica



**DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FENITOÍNA EN
PACIENTES INTERNADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE SALUD
MENTAL**

Vivian Janeth Hernández Pérez

BIBLIOTECA
UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Guatemala

2009

**DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FENITOÍNA EN
PACIENTES INTERNADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE SALUD
MENTAL**

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades

Departamento de Química Farmacéutica



**DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FENITOÍNA EN
PACIENTES INTERNADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE SALUD
MENTAL**

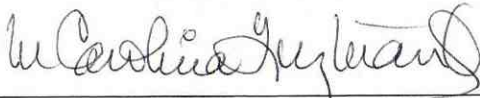
Trabajo de investigación presentado por Vivian Janeth Hernández Pérez para
optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

BIBLIOTECA
UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Guatemala

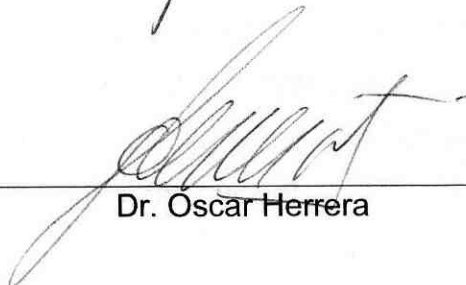
2009

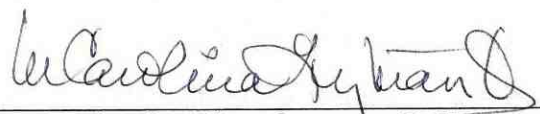
Vo.Bo.:

(f) 
Licda. Carolina Guzmán Quilo

Tribunal Examinador:

(f) 
Lic. Éfego/Rolando López

(f) 
Dr. Oscar Herrera

(f) 
Licda. Carolina Guzmán Quilo

Fecha de aprobación: Guatemala, 19 de enero de 2009

PREFACIO

La evaluación terapéutica de drogas, es una herramienta a la que no se le ha dado la importancia y relevancia que verdaderamente tiene en el área de la salud en Guatemala. Asimismo, tampoco se usa adecuadamente en los casos en los que se utiliza en la optimización y regulación de la terapia de los pacientes, por lo que su estudio e investigación es de interés en Guatemala. Por estas razones, este trabajo de investigación surge como un proyecto en conjunto con el Centro de Información y Asesoría Toxicológica de la Universidad de San Carlos de Guatemala, el Hospital Nacional de Salud Mental y el Departamento de Química Farmacéutica de la Universidad del Valle de Guatemala. El estudio se enfoca en la evaluación terapéutica de fenitoína en pacientes internados en dicho hospital, ya que los antiepilépticos, como la fenitoína, corresponde a los grupos de medicamentos en el que la evaluación terapéutica es indispensable por la seguridad, eficacia y control del paciente.

Se espera que los resultados obtenidos con esta investigación contribuyan de manera científica al mejoramiento del tratamiento de los pacientes en el Hospital que los resultados que se generaron a través de este estudio sirvan de apoyo al seguimiento y asesoría en el tratamiento de los pacientes.

Le doy gracias a Dios, a mis padres, hermanas, abuelita, familia en general, amigas y al bebi (Spike), por su apoyo en todo momento. Asimismo, agradezco a todas las personas que me brindaron toda la información y los recursos necesarios para la elaboración de este proyecto, como al personal del CIAT y del Hospital Nacional de Salud Mental. También agradezco muy especialmente a mi asesora, la Licenciada Carolina Guzmán Quilo, por sus

enseñanzas, guía, colaboración, apoyo y sobretodo paciencia que me brindó durante todo el periodo de la investigación. Por último, pero no menos importante agradezco al Licenciado Elfego Rolando López por toda su ayuda en la culminación con éxito de este trabajo de investigación.

CONTENIDO

PREFACIO	V
LISTADO DE CUADROS	X
LISTADO DE FIGURAS	XII
RESUMEN	XIII
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO CONCEPTUAL.....	3
A. ANTECEDENTES	3
B. JUSTIFICACIÓN	14
C. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
D. ALCANCES Y LÍMITES.....	16
1. Alcances.....	16
2. Límites.	16
III. MARCO TEÓRICO	17
A. FENITOÍNA.....	17
1. <i>Fisiopatología</i>	18
a. Mecanismo de acción.	18
b. Farmacocinética.....	18
c. Concentraciones séricas.	20
d. Frecuencia.....	21
e. Mortalidad y morbilidad	21
f. Grupo étnico.....	21
g. Sexo.....	21
h. Edad.....	22
2. <i>CLÍNICA</i>	22
a. Historia.....	22
b. Físico.....	23
3. <i>DIFERENCIALES</i>	26
4. <i>TRABAJO</i>	26
a. Estudios de laboratorio.....	26
1) Nivel sérico de fenitoína.....	26

b. Estudios de imágenes.....	29
c. Otros exámenes.....	30
1) Electrocardiograma.....	30
5. TRATAMIENTO	30
a. Cuidado Pre-hospitalario.....	30
b. Cuidados del Departamento de Emergencia.....	30
c. Consultas.....	31
6. MEDICACIÓN	32
a. Categoría de la droga: descontaminante gastrointestinal.....	32
b. Categoría de la droga: benzodiazepinas.....	33
7. SEGUIMIENTO	36
a. Otros aspectos en la atención hospitalaria.....	36
b. Otros aspectos en la atención ambulatoria.....	37
c. Complicaciones.....	37
d. Preocupaciones especiales.....	37
B. EVALUACIÓN TERAPÉUTICA DE DROGAS	38
1. <i>Razones la evaluación terapéutica de drogas</i>	39
a. Conformidad del paciente.....	39
b. Optimización de dosificación terapéutica.....	39
c. Prevención de toxicidad.....	39
d. Individualización de terapia.....	40
e. Reconocimiento de interacción de drogas.....	40
2. <i>Rangos terapéuticos</i>	41
3. <i>Evaluación terapéutica de anticonvulsivos</i>	41
a. Evaluación terapéutica de fenitoína.....	42
IV. MARCO METODOLÓGICO	44
A. OBJETIVOS	44
1. <i>Generales</i>	44
2. <i>Específicos</i>	44
B. HIPÓTESIS	45
C. VARIABLES	45
1. <i>Independientes</i>	45
2. <i>Dependientes</i>	45
D. POBLACIÓN	45
E. MUESTRA	46

F. PROCEDIMIENTO	46
1. <i>Determinación de concentración sérica de fenitoína.</i>	47
G. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	48
H. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
V. MARCO OPERATIVO	49
A. RECABACIÓN Y TRATAMIENTO DE DATOS	49
B. RECURSOS	49
1. <i>Recursos humanos</i>	49
2. <i>Recursos materiales</i>	50
a. Equipo.	50
b. Reactivos	51
c. Cristalería.	51
d. Materiales de oficina.	52
VI. RESULTADOS	53
VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	85
VIII. CONCLUSIONES	92
IX. RECOMENDACIONES.....	94
X. BIBLIOGRAFÍA.....	96
XI. ANEXOS.....	100

LISTADO DE CUADROS

Cuadro 1. Datos de la atención de pacientes de consulta externa del año 2007 y 2008.....	9
Cuadro 2. Tipo de toxicidad por fenitoína y observaciones sobre cada caso.	22
Cuadro 3. Signos y/o síntomas de intoxicación clasificados por sistemas.....	23
Cuadro 4. Manifestaciones de toxicidad de fenitoína.	27
Cuadro 5. Descripción de tratamiento con descontaminante gastrointestinal.....	32
Cuadro 6. Descripción de tratamiento con benzodiazepinas: lorazepam, midazolam y diazepam.	33
Cuadro de Resultados 1. Datos generales de los pacientes del Hospital Nacional de Salud Mental que tienen fenitoína dentro de su terapia medicamentosa.	54
Cuadro de Resultados 2. Datos específicos de los pacientes del Hospital Nacional Mental que tienen fenitoína en su terapia medicamentosa, sobre otras enfermedades, exámenes de laboratorio recientes, concentración de fenitoína y signos y síntomas indicadores de intoxicación por fenitoína en el periodo del 24/10/2008 a 07/11/2008. ¹	56
Cuadro de Resultados 3. Datos de diagrama de segmentos o pie de edades de los pacientes con fenitoína dentro de su terapia internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.....	66
Cuadro de Resultados 4. Datos de diagrama de segmentos o pie del género de los pacientes con fenitoína dentro de su terapia internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.....	67
Cuadro de Resultados 5. Número y porcentaje de pacientes dentro de distintos rangos de concentración sérica de fenitoína en el Hospital Nacional de Salud Mental.	68

Cuadro de Resultados 6. Datos específicos de tratamiento actual de pacientes con fenitoína internados en el Hospital Nacional de Salud Mental sobre interacciones medicamentosas.	70
Cuadro de Resultados 7. Número y porcentaje con ausencia o presencia de interacciones medicamentosas en la terapia de pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.....	84

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de segmentos o de pie de edades de los pacientes con fenitoína dentro de su terapia internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.....	66
Figura 2. Diagrama de segmentos o de pie del género de los pacientes con fenitoína dentro de su terapia internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.....	67
Figura 3. Concentraciones séricas de fenitoína en pacientes del Hospital Nacional de Salud Mental por pabellón.....	68
Figura 4. Diagrama de barras de número y porcentaje de pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental con concentraciones séricas de fenitoína debajo, dentro y encima del rango terapéutico.....	69
Figura 5. Diagrama de segmentos o de pie de número y porcentaje con ausencia o presencia de interacciones medicamentosas en la terapia de pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.....	84

RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio observacional, de tipo analítico transversal para determinar una asociación entre el nivel de fenitoína en sangre y posibles signos y/o síntomas de un cuadro de intoxicación. Este tipo de estudio implicó la recolección de datos en un solo corte en el tiempo. La muestra de estudio fue de 19 pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental de la Ciudad de Guatemala, 12 mujeres y 7 hombres comprendidos en las edades de 19 a 79 años de edad, que reciben fenitoína dentro de su terapia antiepiléptica. Se determinó que el 26.32% (5 pacientes) estaba dentro del rango terapéutico, 42.11% (8 pacientes) por debajo y 31.58% (6 pacientes) por encima, y solo 5% (1 paciente) se encontró dentro del rango considerado tóxico (30 a 50 ug/mL). Se identificó que 3 pacientes mostraron signos y síntomas de una posible intoxicación por fenitoína, y en solo 2 de los casos se disminuyó lentamente la dosis hasta retirarla. También se identificaron 3 casos en que se tuvieron episodios convulsivos, de los cuales uno presentó concentración sérica dentro del rango, otro debajo del rango y el último sobre el rango. Se determinó que de la totalidad de los pacientes un 89% (17 pacientes) tienen interacciones medicamentosas y 11% (2 pacientes) no presentan interacciones. Esta investigación se desarrolló con el propósito principal de demostrar la importancia que tiene la evaluación terapéutica de drogas, especialmente de los medicamentos antiepilépticos, como la fenitoína. Esto se debe, no solo por el estrecho rango terapéutico, sino también a la variabilidad que existe en su farmacocinética y farmacodinamia en cada individuo, y cómo éstas se ven afectadas por medicamentos concomitantes, patologías presentes y asociadas y cambios en el tratamiento actual.

I. INTRODUCCIÓN

La fenitoína es un antiepiléptico que se utiliza para el manejo de Gran Mal (o crisis convulsivas tónico-clónicas), ataques parciales simples o complejos parciales. También se utiliza en la prevención de ataques que pueden surgir después de una neurocirugía por trauma en cabeza, arritmias ventriculares, en donde se incluyen aquellas asociadas a la intoxicación con digitalis. (Leikin y Paloucek, 2002)

El objetivo del tratamiento farmacológico para la epilepsia es prevenir las convulsiones de la forma más segura con la menor cantidad de efectos adversos posibles. Para lograr este objetivo, la dosificación de las drogas debe ser individualizada. La medición de los niveles de fármacos antiepilépticos en los fluidos corporales (Evaluación Terapéutica de Drogas) se utiliza con frecuencia para optimizar la dosificación de medicamentos para pacientes. (Tomson, 2006)

Existe un valor potencial del Evaluación Terapéutica de Drogas antiepilépticas, que incluyen: carbamazepina, clobazam, clonazepam, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenobarbital, primidona, topiramato, ácido valproico, fenitoína, entre otras, pues su comportamiento, varía con respecto a su mecanismo de acción, interacciones medicamentosas y propiedades farmacocinéticas. Hay publicaciones de valores de rangos de concentraciones de estas drogas tanto para el control de ataques epilépticos como para su efecto tóxico. (Hatfield *et. al.*, 2004)

Las drogas antiepilépticas, utilizadas con mayor frecuencia son fenobarbital, fenitoína y carbamazepina; la necesidad de tener una evaluación de niveles terapéuticos de droga se incrementa debido al comportamiento diferente con respecto a la farmacocinética y farmacodinamia de las mismas en los pacientes. (Babaei y Eslamai, 2007) También es importante tener control

sobre las concentraciones plasmáticas de fenitoína, para un mejor control de la terapia antiepiléptica de los pacientes.

Este trabajo de investigación, pretendió determinar los niveles séricos de fenitoína en los pacientes del Hospital Nacional de Salud Mental. De esta manera se pudo determinar si los valores de concentración sérica de fenitoína se encuentran dentro del rango terapéutico que es de 10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. También se identificó en la historia clínica del paciente, si se encuentra registrado algún signo o síntoma que coincida con aquellos relacionados a intoxicación por fenitoína.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. ANTECEDENTES

El 10 de marzo de 1890 fue iniciado el “Asilo de Dementes”, iniciándose la institucionalización psiquiátrica en Guatemala, el Estado a través del Hospital San Juan de Dios, donde se asume la responsabilidad de atender la salud mental del país; la que era rechazada socialmente y desconocida como desorden o enfermedad; este logro fue resultado de la Hermandad de la Caridad entidad laica que seguía los destinos del Hospital San Juan de Dios de Guatemala, desde 1801. (Sandoval, 2008)

El filántropo Don Luis Asturias Pavón, dedicó su vida a trabajar por la humanidad desvalida y coronó con éxito el establecimiento de la institución de servicio y su obra física, dona un terreno de su propiedad ubicado en la parte sur de HGSJD. (Sandoval, 2008)

La estructuración médica, fue realizada por el doctor, José Azurdia, primer médico de este asilo. El primer Director, el señor Don Rafael Angulo y vice-Director, Don Luis Asturias Pavón, encargado de dirigir la obra. (Sandoval, 2008)

El Reglamento para el asilo fue aprobado por el ejecutivo y legislado a través de acuerdo gubernativo con fecha 26 de abril de 1890 publicado el 21 y 23 de mayo del mismo año. (Sandoval, 2008)

En 1923, se nombró como Médico Director al Doctor Carlos Federico Mora, quien da el nombre de Asilo de Alienados. El Doctor Fernando Molina en 1938 cambia el nombre de asilo por Hospital Neuropsiquiátrico. (Sandoval, 2008)

El 14 de julio de 1960 se incendia el Hospital, falleciendo 250 pacientes, ubicando a los sobrevivientes en sitios transitorios, que finalmente fueron trasladados a la Finca la Verbena, recibiendo la Institución el nombre del ilustre Doctor Miguel F. Molina, a instancias de la solicitud que hiciera el Doctor José A. Campo, Médico Director ante el Ministerio de Salud pública y Asistencia Social en el año 1978, emitiendo favorablemente el decreto No. SPG40. (Sandoval, 2008)

En 1974 se crea el Hospital Carlos Federico Mora para dar atención asistencial; en 1982 fungía como Director del Neuropsiquiátrico el Doctor José Ignacio Herrera Contreras, quien propone al Ministerio que el Hospital se llame "Hospital Nacional de Salud Mental", Doctor Miguel F. Molina. (Sandoval, 2008)

A principios de la década de los 80, se inicia la institucionalización del postgrado de psiquiatría por los maestros Doctor Guillermo Meneses, Romeo Lucas García, Rodolfo Kepfer, Doctor Carlos Alfredo Laylle Romero, actual Director Ejecutivo del Hospital y la Doctora Claudia Martínez, quien fungía como coordinadora general de médicos, la primera mujer psiquiatra de Guatemala. (Sandoval, 2008)

En 1983, ambos Hospitales fueron fusionados denominándose "Hospital Nacional de Salud Mental de Guatemala", el que además de brindar labor asistencial sostiene como principio fundamental la rehabilitación del paciente para que lleve una vida útil y productiva dentro de su medio familiar y social, este Hospital actualmente se ubica en la Colonia Atlántida final zona 18. (Sandoval, 2008)

El Hospital Nacional de Salud Mental es una Dependencia de referencia nacional, especializado en el estudio, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las personas con padecimientos psiquiátricos, único en su género en la red hospitalaria. Al haber obtenido la categoría de Hospital Escuela, también

adquiere funciones de: Docencia, Adiestramiento y Capacitación de personal e Investigación. Su cobertura accede a una población de 13 millones de habitantes correspondiendo a los 22 departamentos de la República de Guatemala. (Sandoval, 2008)

El Hospital cuenta con servicios de emergencia, consulta externa, estancia breve que comprenden los servicios de hospitalización de pacientes agudos para hombres y mujeres y servicios de hospitalización prolongada. Se cuenta con un total de 23 clínicas distribuidas de la siguiente forma: 20 en consulta externa que incluye la clínica odontológica y 2 en la unidad de urgencias. (Sandoval, 2008)

En el año 2007 hubo un promedio mensual de 284 pacientes ingresados, se atendieron un total de 21,444 consultas al año, 10,941 pacientes masculinos y 10,503 pacientes femeninos. Tomando en cuenta la población nacional podríamos decir que por cada 100,000 habitantes 165 consultan por enfermedad mental a razón de un paciente de cada sexo. Se puede mencionar que se atienden pacientes de todos los estratos sociales y grupos poblacionales, equitativamente hombres y mujeres, con diferentes niveles de escolaridad del cual no se ha realizado la caracterización, esta se tiene proyectado iniciarla a finales del presente año. (Sandoval, 2008)

El promedio de pacientes hospitalizados en esta dependencia oscila entre 256 a 267 pacientes mensuales, del total de ingresos en el año se puede mencionar que por cada 100 ingresos egresan 4 pacientes al año. Es importante mencionar que el índice relacionado al giro de camas en función de la estancia hospitalaria prolongada fue de 2.57, lo que disminuye la capacidad de oferta del servicio por el promedio de los días estancia por enfermedad mental por tratarse de pacientes con largo tratamiento, seguimiento y estabilización así como incorporación a la sociedad. Por lo que el promedio de días estancia es de 92.50. (Sandoval, 2008)

Actualmente, en el Hospital se cuenta con 299 pacientes, 346 camas y 580 empleados de diferentes disciplinas. El Hospital para la atención integral de pacientes, cuenta con 7 pabellones: (Sandoval, 2008)

Pabellón 1, se internan pacientes de sexo femenino de cuidado intensivo, con una capacidad máxima de 40 camas y se tiene un promedio de 32 pacientes hospitalizados. (Sandoval, 2008)

Pabellón 2, se internan pacientes de sexo masculino de cuidado intensivo, con una capacidad máxima de 40 camas y se tiene un promedio de 37 pacientes hospitalizados. (Sandoval, 2008)

Pabellón 3, se internan pacientes crónicos de sexo femenino, no dependientes, con una capacidad máxima de 70 camas y se tienen ocupadas todas la mayor parte del año. (Sandoval, 2008)

Pabellón 4, es el servicio de medicina legal, denominado Psiquiatría Forense, que son pacientes enviados por juez competente con diagnóstico de problemas mentales. La capacidad máxima de 60 camas y se tiene un promedio de 38 pacientes hospitalizados. (Sandoval, 2008)

Pabellón 5, es el servicio de rehabilitación y recreación. (Sandoval, 2008)

Pabellón 6, se internan pacientes crónicos de sexo masculino y femenino, sin familia, de edad avanzada, la mayoría son dependientes, denominado Psicogeriatría, La capacidad máxima es de 60 camas y se tiene un promedio de 55 pacientes. (Sandoval, 2008)

Pabellón 7, se internan pacientes crónicos de sexo masculino, algunos son referidos del hospital residencial Neuropsiquiátrico por cumplir la mayoría de edad, abandono de familia, o por protección del paciente, con una capacidad

máxima de 70 camas y se tiene un promedio de 70 pacientes hospitalizados. (Sandoval, 2008)

Adicionalmente cuenta con los siguientes servicios de apoyo: (Sandoval, 2008)

- Rayos X (actualmente no en funcionamiento).
- Laboratorio clínico.
- Emergencia.
- Consulta externa.
- Administración.
- Odontología.
- Dietética.
- Farmacia.
- Rehabilitación y fisioterapia (Hospital de Día).
- Terapia Ocupacional y recreativa.
- Guardería especializada.
- Departamento jurídico.
- Costurería.
- Lavandería.

(Sandoval, 2008)

El recurso humano que se desempeña en el hospital, asciende a 580 laborantes; se cuenta con un equipo multidisciplinario de profesionales y personal técnico y operativo: (Sandoval, 2008)

- Psiquiatras.
- Psiquiatra forense.
- Psicólogos.
- Neurólogo.
- Químico Biólogo.

- Químico Farmacéutico.
- Epidemiólogo.
- Odontólogo.
- Médicos Generales.
- Médicos Residentes en Postgrado de Psiquiatría
- Asesor Legal (abogado y notario).
- Trabajo Social.
- Enfermeras y enfermeros graduados.
- Enfermeras y enfermeros auxiliares.
- Técnicos de laboratorio.
- Personal de limpieza.
- Personal de mantenimiento.
- Personal de transportes.
- Personal de vigilancia y seguridad.
- Personal de secretaría (administrativo).

(Sandoval, 2008)

Cuenta con un Departamento de Epidemiología, de formación reciente, cuya responsabilidad es la coordinación general de los comités de apoyo (en total 8 comités), incluyendo el comité de Desechos Sólidos Hospitalarios, la finalidad es hacer sostenible la vigilancia epidemiológica y fortalecer el manejo de los DSH. (Sandoval, 2008)

Algunos datos recientes sobre la situación del Hospital Nacional de Salud Mental de los pacientes nuevos, que comprenden del mes de enero a agosto de 2008 son los siguientes: (Obispo Argueta, 2008)

Se presentó un total de 890 pacientes nuevos en el periodo de enero a agosto de 2008. La mayoría de pacientes comprenden las edades de 14 a 34 años, y pacientes menores de 4 años y de 55 a 69 años la minoría. (Obispo Argueta, 2008)

La procedencia de los pacientes a nivel nacional, son en su mayoría del departamento de Guatemala, siguiéndole Jutiapa y Escuintla. De los departamentos de Totonicapán, Retalhuleu, Petén, Sacatepéquez, Chimaltenango, Sololá, son la minoría de los pacientes. Ahora bien a nivel de departamento de Guatemala, la mayoría de los pacientes procede de Mixco y Villa Nueva y la menor procedencia de San Raymundo Sacatepéquez, San Miguel Petapa, Amatitlán, San José del Golfo, Chinautla, San Pedro Sacatepéquez, San José Pinula y Santa Catarina Pinula. En la Ciudad de Guatemala, los pacientes provienen en su mayoría de la zona 18 y en su minoría de la zona 4, 15 y 16 con cero pacientes. (Obispo Argueta, 2008)

Según el diagnóstico que se les da a los pacientes, se puede observar una mayor incidencia de los siguientes trastornos: depresión, disfunción cerebral, esquizofrenia paranoide y psicosis aguda, y siendo de menor incidencia retraso mental y depresión con psicosis. Se presenta una incidencia intermedia para pacientes con epilepsia con un número de 25 pacientes nuevos. También se puede determinar en función de los pabellones, cuántos pacientes hay con epilepsia. En el pabellón 3 hay 3 pacientes; en el pabellón 6, 7 pacientes; y en el pabellón 7 cuenta con 6 pacientes, los cuales todos son pacientes crónicos internos. (Obispo Argueta, 2008)

A continuación se presenta un cuadro comparativo en el que se presentan datos de atención de pacientes de consulta externa correspondientes a los años 2007 y 2008. (Obispo Argueta, 2008)

Cuadro 1. Datos de la atención de pacientes de consulta externa del año 2007 y 2008

	Año 2007	Año 2008
Total de pacientes atendidos	24,963	13,401
Promedio mensual	1.248,15	670,05

Continuación Cuadro 1.

	Año 2007	Año 2008
Pacientes atendidos de enero a julio	13,401	13,401
Pacientes masculinos	11,910	5,871
Pacientes femeninos	13,053	7,530

(Obispo Argueta, 2008)

Al comparar los datos de atención de pacientes de consulta externa del año 2007 y 2008, se observa una disminución en la totalidad de pacientes atendidos, de poco más de la mitad, por lo que se mantiene el patrón mayoritario que corresponde al sexo femenino que masculino. (Obispo Argueta, 2008)

En países como Canadá, Estados Unidos de América, Escocia, Irán, Arabia Saudita y Suiza., han publicado estudios en diferentes épocas sobre determinaciones séricas de medicamentos anticonvulsivos. Algunos de dichos trabajos son presentados a continuación.

D. G. Bailey *et. al.* en 1976 en Canadá, evaluaron la necesidad de la evaluación de niveles de drogas en la terapia anticonvulsiva. Se condujo una encuesta de niveles séricos de anticonvulsivantes en 221 pacientes en "estado de equilibrio" en un hospital universitario. Entre esas drogas, se encontraba fenitoína la cual se determinó por medio de cromatografía de gases. De los pacientes que recibían fenitoína, un 65% tenían niveles por debajo del rango terapéutico y parecía deberse a un ajuste inadecuado de dosis, y fue fácil reconocer clínicamente los niveles altos de fenitoína a diferencia de los de fenobarbital. (Bailey *et. al.* 1976)

P. Kabra, *et. al.* en 1982 determinó carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona y etosuximida con la técnica analítica de cromatografía líquida con detector ultravioleta a 195nm de longitud de onda. Fenitoína mostró

un tiempo de retención de 11.1 minutos y un tiempo de retención relativa de 1.28, siendo la cuarta droga en eluir. (Kabra, *et. al.* 1982)

M.J. Brodie en 1991 en Glasgow, Escocia, realizó un estudio acerca de la evaluación de drogas antiepilépticas en una clínica de epilepsia. Se llevó a cabo una evaluación prospectiva, en la que en el primer año se llevaron a cabo 632 ensayos, de los cuales 170 fueron para fenitoína. Los resultados del análisis de drogas llevaron a alteraciones en el manejo de los pacientes. La dosis se incrementó en respuesta a la concentración circulante de la droga antiepiléptica en 12% de las consultas y disminuida en otro 7.5%. Solamente un 50% de los resultados se encontraron dentro del rango terapéutico de referencia para las drogas anticonvulsivantes más utilizadas. En conclusión, la evaluación de drogas antiepilépticas tuvo un impacto inmediato en la toma de decisiones clínicas en más de 23% de las consultas pero en una forma más sutil que la simple búsqueda de un resultado terapéutico. (Brodie, 1991)

M. Al Homrany, A.A. Hamdi y Y.M. Irshaid en 2003, llevaron a cabo un análisis de la evaluación terapéutica de drogas antiepilépticas en el Aseer Central Hospital en Aseer, Arabia Saudita, en un período de 1 año. La mayoría de las solicitudes de determinación de concentraciones de drogas fueron para fenitoína, seguido por carbamazepina, ácido valproico y fenobarbital. Las concentraciones séricas dentro del rango terapéutico de referencia de las drogas en el orden indicado fueron 87%, 73%, 45% y 33% respectivamente. El 71% de los pacientes se encontraban con monoterapia de fenitoína, lo que la hizo la droga más comúnmente utilizada como único agente antiepiléptico y la menos usada como monoterapia fue fenobarbital. (Al Homrany, Hamdi y Irshaid, 2003)

N. Affolter, S. Krähenbühl y R.G. Schlienger en 2003, llevaron a cabo un análisis retrospectivo de 602 determinaciones de niveles séricos de drogas antiepilépticas (fenitoína, ácido valproico y carbamazepina) en Basel, Suiza, para determinar la adecuación de las determinaciones de niveles séricos de fármacos

antiepilépticos. Se concluyó que menos de la mitad de todas las mediciones cumplen con los criterios de determinación apropiada de nivel sérico de antiepilépticos. Esto lleva a costos innecesarios, por lo que se indica la necesidad de mejorar el uso racional de determinación de niveles séricos de drogas antiepilépticas. (Affolter, Krähenbühl y Schlienger, 2003)

G. M. Hatfield *et. al.* en 2004 llevaron a cabo un estudio sobre la evaluación terapéutica de drogas antiepilépticas antiguas y nuevas el cual provee información concerniente al establecimiento e interpretación de la evaluación terapéutica de drogas para drogas antiepilépticas, en la cual incluyen carbamazepina, clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, feneturida, fenobarbital, fenitoína, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, vigabatrina y zonisamida, y se discute en relación al modo de acción, interacciones medicamentosas y sus propiedades farmacocinéticas. La revisión se basa en literatura disponible y observaciones de la práctica clínica de los investigadores y muestra que la evaluación terapéutica de drogas antiepilépticas puede ser útil para un número de las nuevas drogas antiepilépticas pues no se cuenta con mucha información sobre concentraciones plasmáticas y efectos. (Hatfield, *et. al.* 2007)

A. Babaei y M. H. Eslamai en 2007, presentaron un estudio en el que analizaron la evaluación terapéutica de niveles de droga de fenobarbital, fenitoína y carbamazepina en pacientes epilépticos iraníes. En este estudio, fueron analizados datos de evaluación terapéutica de drogas de fenobarbital, fenitoína y carbamazepina en 328 pacientes epilépticos, en Yazd, Irán. La determinación de niveles sanguíneos de estas drogas fue realizada por HPLC. En este estudio aproximadamente 56% de los pacientes fueron tratados con 1 droga antiepiléptica; 30% con 2; y 14% con 3 drogas antiepilépticas. En pacientes que recibían fenitoína cerca del 44% tenían niveles séricos en el rango terapéutico de 10-20 ug/mL. Aproximadamente el 50% de los pacientes con fenitoína estaban completamente controlados. Los resultados obtenidos con

este estudio indican que los niveles séricos de drogas antiepilépticas y el porcentaje de pacientes con control completo son comparables con los resultados obtenidos en otras poblaciones en estudios previos. (Babaei y Eslamai, 2007)

En Guatemala se cuenta con muy pocos estudios sobre este tema y no son muy recientes, pero los más importantes y relacionados con esta investigación, se presentarán a continuación.

O. R. Porras Carrera en 1979 llevó a cabo una investigación sobre métodos de análisis químicos para la determinación de difenilhidantoína (fenitoína) en sangre humana, en donde menciona determinaciones por espectrofotometría ultravioleta-visible con distintas variaciones en la metodología y cromatografía gas-líquido, ultravioleta-infrarrojo, cromatografía gas-líquido con espectrofotometría infrarrojo. En la investigación desarrolla dos métodos, uno por medio de espectrometría ultravioleta y otro que consiste en una extracción de la droga seguido de una reacción de coloración. (Porras Carrera, 1979)

S. E. Marroquín Andreu en 1984, investigó la necesidad de la determinación de la concentración plasmática de fenobarbital para el mejor tratamiento del síndrome convulsivo. Fue un estudio prospectivo realizado en pediatría Hospital General de San Juan de Dios. (Marroquín Andreu, 1984)

E. Palma Carranza en 1985, llevó a cabo un estudio prospectivo sobre los valores séricos de anticonvulsivantes y la respuesta clínica del paciente convulsionador. Se concluyó con respecto a la relación entre dosis de anticonvulsivantes y niveles séricos que los pacientes con epilepsia tomando dosis similares de fenitoína presentaron una variación individual en los niveles séricos encontrados, lo cual también sucedió en pacientes tomando fenobarbital y carbamazepina. En los pacientes que tenían fenitoína en su terapia anticonvulsivante, el 23% ellos se mantuvieron asintomáticos por abajo del

rango considerado como terapéutico, el 46% se mantuvo asintomático dentro de dicho rango y el 23% se mantuvo asintomático por arriba de dicho rango. (Palma Carranza, 1985)

H. O. Vides Hernández en 1987, realizó un estudio correlativo de niveles séricos y urinarios de fenobarbital en pacientes pediátricos con síndrome convulsivo. Fue un estudio de tipo transversal tomando en cuenta 30 pacientes. Lo llevó a cabo en la consulta externa del departamento de pediatría del hospital Roosevelt. (Vides Hernández, 1987)

I. Albanes Mansilla en 1992, llevó a cabo un estudio de investigación de dosificación simultánea de anticonvulsivantes por cromatografía de gases en pacientes referidos al centro de información y asistencia toxicológica. (Albanes Mansilla, 1992)

B. JUSTIFICACIÓN

La terapia antiepiléptica incluye un derivado de la hidantoína, la fenitoína, que es una droga de elección primaria para ataques parciales y ataques tónico-clónicos generalizados. Esta droga presenta grandes variaciones en farmacocinética y farmacodinamia entre los individuos, debido a diferentes factores como edad, presencia de patologías como uremia, hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia, individuos con disfunción de las vías de metabolismo o excreción de la fenitoína. Este tipo de factores puede dar origen a manifestaciones de toxicidad de fenitoína, que varían desde nistagmus, ataxia, vómitos, letargia y confusión, coma y convulsiones hasta dar lugar a fatalidades. Cada uno de estos síntomas y/o signos se pueden observar a distintos niveles de concentración sérica de fenitoína. También la presencia de medicamentos concomitantes como otros agentes anticonvulsivantes, que es el caso más común, pueden causar variaciones en la concentración de fenitoína en sangre y dar lugar a cuadros de toxicidad o bien no causar efecto farmacológico en el

paciente dando lugar a una epilepsia no controlada. Otros pacientes pueden estar controlados a niveles debajo del valor mínimo del rango de concentración sérica de referencia, mientras que otros pueden necesitar más del valor máximo. Esto, genera la necesidad de evaluación terapéutica de la fenitoína en los pacientes con síndrome convulsivo que están internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.

El objetivo principal de la terapia antiepiléptica es prevenir ataques, con la mínima cantidad de efectos adversos y tóxicos. Para lograr esto, la dosificación de las drogas antiepilépticas, debe ser individualizada y esto se puede lograr mediante la evaluación terapéutica de drogas, determinando la concentración sérica del agente antiepiléptico optimizando así su tratamiento.

Asimismo, la determinación de concentración sérica de fenitoína puede ser útil para modificación de dosis de fenitoína al momento que el paciente muestre cambios en su función hepática, renal o gastrointestinal, en el régimen de dosificación y cambio en terapia farmacológica al presentar medicamentos con potencial interacción con fenitoína.

Por lo tanto, la importancia de la evaluación terapéutica de fenitoína surge al tener sospecha de toxicidad de fenitoína, falta de respuesta del paciente, cambios en el estado de salud del paciente, cambios en el régimen de dosificación y en la terapia medicamentosa y al añadir un medicamento que pueda interactuar con la fenitoína, lo cual genera cambios en la concentración sérica de la misma.

C. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los fármacos antiepilépticos fenobarbital, fenitoína y carbamazepina son ampliamente utilizados para el tratamiento de ataques de epilepsia de tipo parcial y tónico-clónica. (Babaei y Eslamai, 2007) El rango de referencia de

concentración de fenitoína en sangre es de 10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y los signos de toxicidad pueden manifestarse progresivamente a concentraciones mayores a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, mostrándose ataxia, mareos, nistagmus, y diplopía. (Leikin y Paloucek, 2002) Al ser fenitoína una de las drogas más utilizadas, para el tratamiento de la epilepsia es de suma importancia evaluar los niveles de esta droga en sangre para determinar la eficacia y posible toxicidad de la terapia administrada, así como la optimización de la misma.

D. ALCANCES Y LÍMITES

1. Alcances. Se determinó el valor de concentración sérica de fenitoína en pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental, en la Ciudad de Guatemala, zona 18. El análisis fisicoquímico, se llevó a cabo en el Centro de Información y Asesoría Toxicológica (CIAT), Departamento de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad San Carlos de Guatemala, mediante el método analítico que utiliza la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) con detector ultravioleta.

2. Límites. El valor de concentración sérica de fenitoína indica, si dicho resultado está o no dentro del rango terapéutico y su posible relación con algún efecto tóxico en los pacientes. No indica si el medicamento ha sido administrado adecuadamente, en las pautas prescritas o si la dosis administrada es la más adecuada, pero da una guía para optimizar el tratamiento.

III. MARCO TEÓRICO

A. Fenitoína

Fenitoína, conocido también como difenilhidantoína, fue sintetizada en 1908 y su eficacia como anticonvulsivo en humanos fue reportada por primera vez en 1938. Muchos la consideran la droga de elección para la mayoría de las formas de epilepsia. Fenitoína está disponible como sal de sodio en cápsulas de 10 y 100 mg, suspensión oral de 30-125 mg/5 mL y solución inyectable de 50 mg/mL. La droga se administra usualmente por vía oral en dosis de 300-400 mg diarios, pero también se puede administrar intravenosamente (IV) o intramuscularmente (IM) para problemas de ataques agudos. (Baselt y Cravey 1995)

Fenitoína es un anticonvulsivo comúnmente prescrito usado en el tratamiento de la mayoría de tipos de desórdenes de ataques y estatus epilepticus, con la excepción de ataques ausentes. (Joyce y Miller, 2007) Se utiliza para el manejo de Gran Mal (epilepsia tónica-clónica generalizada), ataques parciales simples o complejos parciales. También se utiliza en la prevención de ataques que pueden surgir después de una neurocirugía por trauma en cabeza, arritmias ventriculares, en donde se incluyen aquellas asociadas a la intoxicación con digitalis. Se han encontrado efectos beneficiosos en algunos pacientes en el tratamiento de migraña o neuralgias trigeminales. Se está investigando el uso como tratamiento de abuso de cocaína y epidermolisis bullosa. (Leikin y Paloucek 2002)

Históricamente, la fenitoína se ha usado como un agente antiarrítmico, especialmente en el tratamiento de toxicidad por digoxina. Recientemente ha perdido su valor debido a la aparición de fragmentos de anticuerpos de digoxina. Similarmente, la fenitoína no es considerada apropiada para el manejo de

ataques inducidos por toxinas o para el tratamiento de síndrome de abstinencia de alcohol. (Joyce y Miller, 2007)

1. Fisiopatología

a. **Mecanismo de acción.** Fenitoína bloquea los canales de sodio sensitivos al voltaje en las neuronas. Esta acción lleva a un retraso en la recuperación eléctrica de la neurona. El efecto inhibitorio de fenitoína es dependiente del voltaje y de la frecuencia de disparo de las células al bloquear selectivamente las neuronas que se están disparando a alta frecuencia. Fenitoína previene la propagación eléctrica de un foco en tejido irritable hacia un tejido normal. (Joyce y Miller, 2007) Su mecanismo de acción consiste en estabilizar membranas neuronales y disminuye la actividad de los ataques al incrementar el flujo o disminuyendo el eflujo de iones sodio a través de las membranas celulares en el corteza motora durante la generación de impulsos nerviosos. Prolonga el período refractario efectivo y suprime la automaticidad ventricular de marcapaso, y acorta el potencial de acción en el corazón. (Leikin y Paloucek 2002)

La administración de fenitoína ha sido asociada con efectos tóxicos. La toxicidad de fenitoína depende en la ruta de administración, duración, exposición y dosis. La ruta de administración es la determinante más importante de la toxicidad. Fenitoína puede administrarse vía oral o intravenosa. Adicionalmente, se puede administrar fosfofenitoína intramuscularmente. (Joyce y Miller, 2007)

b. **Farmacocinética.** Fenitoína es un ácido débil y tiene una absorción errática por el sistema gastrointestinal. Siguiendo de la ingestión, fenitoína precipita en el medio ácido del estómago; esta característica es particularmente importante en el caso de una sobredosis intencional. Los picos en sangre

ocurren de 3-12 horas siguiendo la ingestión de una dosis única. (Joyce y Miller, 2007)

La fenitoína exhibe un metabolismo de capacidad limitada a dosis usadas terapéuticamente. La forma parenteral de fenitoína se disuelve en propilenglicol al 40% y etanol al 10% y con pH ajustado a 12; se añade hidróxido de sodio para mantener la solubilidad. La extravasación de la solución puede causar irritación de la piel o flebitis. (Joyce y Miller, 2007)

La fenitoína administrada por vía intravenosa a una razón mayor de 50 mg/minuto puede causar hipotensión y arritmias. Estas complicaciones se creen que son secundarias al diluyente, propilenglicol. (Joyce y Miller, 2007)

La mayor vía de biotransformación es vía p-hidroxilación del anillo fenilo. El metabolito resultante tiende a acumularse en el plasma de pacientes urémicos y pueden alcanzar concentraciones tan altas como 37 ug/mL. Este compuesto es un anticonvulsivo pobre y está presente mayormente como un conjugado glucorónico. Otros productos de oxidación incluyendo m-hidroxifenitoína y 3,4-dihidro-dihidroxifenitoína, constituyen metabolitos minoritarios. (Baselt y Cravey 1995)

Concentraciones de fenitoína inalterada en la orina después de una dosis única de 600 mg no excedió los 5 mg/mL, y la excreción total de droga inalterada en la orina a la hora 21 fue menos de 4% de la dosis. La excreción urinaria de p-hidroxifenitoína como un conjugado se estima que es 23-67% de una dosis única entre 48 horas. Un isómero, el m-hidroxifenitoína, se estima que es cerca del 5% de la dosis como conjugado en la orina. (Baselt y Cravey 1995)

Fenitoína tienen un volumen de distribución de 0.6L/kg y es extensamente ligada a proteínas plasmáticas (90%). Los niveles sanguíneos de fenitoína

reflejan solamente concentración total sérica de la droga. Solamente la fenitoína libre no ligada tiene actividad biológica. (Joyce y Miller, 2007)

Grupos de población que están predispuestos a niveles elevados de fenitoína libre incluyen neonatos, personas ancianas e individuos con uremia, hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia. Estos pacientes pueden exhibir signos de toxicidad cuando los niveles de droga están dentro del rango terapéutico. (Joyce y Miller, 2007)

Principalmente son enzimas hepáticas microsomales las que metabolizan fenitoína. La mayoría de la droga es excretada en bilis como metabolito inactivo, el cual es después reabsorbido del tracto intestinal y por último excretado en la orina. Menos del 5% de fenitoína es excretado sin cambios en la orina. Los individuos con disfunción de las vías metabólicas o excretoras pueden exhibir signos tempranos de toxicidad. (Joyce y Miller, 2007)

El metabolismo de fenitoína es dosis dependiente. La eliminación sigue cinética de primer orden (porcentaje fijo de droga metabolizada por unidad de tiempo) a concentraciones bajas de droga y cinética de orden cero (porcentaje fijo de droga metabolizada por unidad de tiempo) a dosis más elevadas de droga. Este cambio de cinética refleja la saturación de las vías metabólicas. Por lo tanto, muy pequeños incrementos en la dosis puede tener efectos perjudiciales. (Joyce y Miller, 2007)

c. Concentraciones séricas. Siguiendo una dosis única PO de 100 mg de fenitoína, se puede observar picos de concentraciones de 1-6-2.8 ug/mL a las 2-4 horas después de la ingestión. Después de una dosis de 600 mg PO, se alcanzaron picos de concentración promediando 9.3 ug/mL (rango 7.6-10.8 ug/mL) a las 19.5 horas. Durante el tratamiento crónico, pacientes que estuvieron recibiendo 300-400 mg de fenitoína diarios, las concentraciones plasmáticas promediaron 13.6 ug/mL, con un rango de 7.8-17.5 ug/mL. El rango

deseable de concentraciones plasmáticas de fenitoína en pacientes es generalmente considerada 10-20 ug/mL, aunque algunos pacientes pueden requerir niveles más elevados. La vida media en plasma de fenitoína varía de 18-22 horas, pero varía ampliamente. (Baselt y Cravey 1995)

d. Frecuencia. En los Estados Unidos de América, de las 4145 exposiciones tóxicas reportadas en 2003 en el Reporte Anual de la Asociación Americana de los Centros de Control de Venenos Sistema de Vigilancia de Exposición Tóxica (AAPCC TESS, por sus siglas en inglés, Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' Toxic Exposure Surveillance System), 2173 fueron toxicidades no intencionales, 1398 fueron intencionales y 460 fueron reportadas como reacciones adversas. (Joyce y Miller, 2007)

e. Mortalidad y morbilidad. Muerte o morbilidad severa raramente ocurren con una dosis intencional siempre y cuando el paciente reciba Buenos cuidados de soporte. De los 4,145 casos reportados en el año 2003, 2756 fueron tratados en un centro de atención médica. De estos pacientes, 850 no tuvieron un resultado significativos, 1035 tuvieron efectos menores, 743 tuvieron morbilidad moderada, 98 morbilidad mayor y 10 resultaron en fatalidad. (Joyce y Miller, 2007)

f. Grupo étnico. No se cuenta con evidencia científica que demuestre que resultados de toxicidad aguda se basen en raza. (Joyce y Miller, 2007)

g. Sexo. Fenitoína es una droga de categoría D. Se han reportado varias anomalías congénitas del uso de fenitoína durante el embarazo. Datos científicos no han demostrado resultados de toxicidad aguda se basa en el sexo de la persona. (Joyce y Miller, 2007)

h. Edad. Pacientes neonatos y ancianos tienen mayor riesgo de toxicidad de fenitoína debido a problemas de metabolismo y unión a proteínas disminuida. La disminución de unión a proteínas contribuye a niveles más elevados de medicamento biológicamente activo a niveles terapéuticos plasmáticos medidos. (Joyce y Miller, 2007)

De los 4,145 casos reportados en el año 2003, un total de 600 pacientes eran menores a 6 años de edad, 283 estaban comprendidos en las edades de 6-19 años, y 3, 228 eran mayores de 19 años. (Joyce y Miller, 2007)

2. CLÍNICA

a. Historia. Es necesario establecer si la toxicidad es aguda o crónica. (Joyce y Miller, 2007)

Cuadro 2. Tipo de toxicidad por fenitoína y observaciones sobre cada caso.

Tipo de toxicidad	Observaciones
Sobredosis intencional	Elementos importantes del historial Hora de ingestión Coingestantes Motivo de la ingestión Medicamentos disponibles en el hogar La familia o paramédicos pueden proveer más información como medicamentos, historia clínica, entre otros datos importantes.

Continuación Cuadro 2.

Tipo de toxicidad	Observaciones
Toxicidad crónica	Elementos importantes del historial Duración de la administración Dosis Frecuencia Cumplimiento (última dosis y dosis olvidada) Cambios recientes a la farmacoterapia Elementos importantes para el cuestionamiento del paciente Cuando empezaron los síntomas Severidad de los síntomas Factores exacerbantes Problemas asociados Factores aliviantes

(Joyce y Miller, 2007)

b. Físico. Fenitoína puede causar una reacción febril, hipotensión (durante la infusión intravenosa) o bradicardia. Debido al uso clínico se puede presentar una afección conocida como Hiperplasia Gingival, que es el efecto adverso más común (20%). (Joyce y Miller, 2007)

Cuadro 3. Signos y/o síntomas de intoxicación clasificados por sistemas.

Sistema	Signos y/o síntomas
Ojos	Nistagmus (horizontal y vertical) Oftalmoplegía Diplopía Miosis o midriasis

Continuación Cuadro 3.

Sistema	Signos y/o síntomas
Neurológico	<p>Hiperreflexia o hiporeflexia</p> <p>Paso o andado anormal (bradicinesia, ataxia truncal)</p> <p>Dificultad respiratoria</p> <p>Encefalopatía</p> <p>Irritación meníngea con pleocitosis</p> <p>Temblor</p> <p>Irritabilidad o agitación</p> <p>Confusión</p> <p>Alucinaciones</p> <p>Estado mental de normal hasta los extremos de estupor y coma, particularmente cuando se ha ingerido otro tipo de medicamentos.</p> <p>Neuropatía periférica (uso crónico)</p> <p>Priapismo</p> <p>Incontinencia urinaria</p> <p>Movimientos coreoatetoides</p> <p>Disartria</p> <p>Disfagia</p> <p>Convulsiones (raras)</p> <p>Muerte (rara)</p>
Reacciones de hipersensibilidad	<p>Fiebre, rash, y linfadenopatía, comúnmente observadas juntas.</p> <p>Lupus Eritematoso Sistémico</p> <p>Poliarteritis</p> <p>Polimiositis</p> <p>Eosinofilia</p> <p>Anemia megaloblástica</p> <p>Pseudolinfoma</p> <p>Linfadenopatía</p>

Vascular	Flebitis
Piel	<p>Hirsutismo</p> <p>Acné</p> <p>Rashes, pueden ser moderados, morbiliformes, escarlatinoides o tan severo como un Síndrome de Stevens-Johnson</p> <p>Ictericia</p> <p>Edema facial o periorbital</p> <p>Eritema Multiforme (EM)</p> <p>Necrolisis Epidérmica Tópica</p>
Sistema Gastrointestinal/ Abdomen	<p>Cuadrante derecho superior blando</p> <p>Hepatomegalia</p> <p>Esplenomegalia</p> <p>Náusea</p> <p>Vómitos</p> <p>Hepatitis</p>
Otros	<p>Síndrome de hidantoína fetal está manifestado por puente nasal amplio, fontanela amplia, línea de cabello baja, labio/paladar hendido, epicantales pliegues, cuello corto, microcefalia, orejas bajas, uñas pequeñas o ausentes, cadera dislocada, hipoplasia de las falanges distales, problemas de crecimiento, y cardiopatías congénitas.</p> <p>Síntomas metabólicos pueden incluir osteomalacia e hipotiroidismo (toxicidad crónica).</p> <p>Hipotensión, bradicardia, depresión miocárdica, fibrilación ventricular, asístole y necrosis de tejido, todos son signos asociados a la formulación IV de fenitoína.</p>

(Joyce y Miller, 2007)

3. DIFERENCIALES. Se deben efectuar ciertos exámenes para llevar a cabo el diagnóstico diferencial de otras afecciones como lo son:

- Evaluación de abuso de alcohol y sustancias.
- Encefalitis.
- Eritema multiforme.
- Hepatitis.
- Hipoglucemia.
- Shock cardiogénico.
- Síndrome de Stevens-Johnson.
- Lupus Sistémica Eritematosa.
- Necrosis Tóxica Epidérmica.
- Toxicidad a barbitúricos, benzodiazepina, carbamazepina, isoniazida, hipnóticos sedativos y valproato. (Joyce y Miller, 2007)

4. TRABAJO

a. Estudios de laboratorio.

1) Nivel sérico de fenitoína. La determinación de fenitoína en sangre se utiliza por conformidad, para determinar eficacia y posible toxicidad. El volumen de sangre que se necesita es de 7mL, pero se puede determinar en un volumen mínimo de 1 mL de suero o plasma. Se debe utilizar un período de muestreo consistente en pacientes mantenidos con terapia crónica. (Leikin y Paloucek, 2002)

El rango terapéutico de fenitoína es 10-20mcg/mL. Niveles plasmáticos (ug/mL) se han asociado con síntomas agudos neurológicos. Los niveles de fenitoína libre están en un rango de 1-2mcg/mL y se correlaciona bien con

evidencia clínica de toxicidad, por ejemplo individuos con unión de proteínas disminuida pueden presentar signos y síntomas de toxicidad a pesar de tener un nivel de fenitoína total normal; sin embargo, el nivel de fenitoína libre está elevado. (Joyce y Miller, 2007)

Cuadro 4. Manifestaciones de toxicidad de fenitoína.

Nivel	Manifestación
Inferior a 10 ug/mL	Raro
Entre 10 y 20 ug/mL	Nistagmus moderada ocasional
Entre 20 y 30 ug/mL	Nistagmus
Entre 30 y 40 ug/mL	Ataxia, habla incomprensible y vómitos
Entre 40 y 50 ug/mL	Letargia y confusión
Mayor a 50 ug/mL	Coma y convulsiones

(Joyce y Miller, 2007)

En caso de sobredosificación intencional, se debe desarrollar inmediatamente un test de dextrosa en dedo en cualquier paciente que presente estado mental alterado. También se debe determinar niveles de aspirina y acetaminofén y realizar examen de embarazo en mujeres en edad fértil. (Joyce y Miller, 2007)

Toxicidad aguda:

- Determinar el nivel de alcohol para ingestiones múltiples o estado mental alterado. (Joyce y Miller, 2007)
- Determinar niveles de electrolitos para presentación clínica cuestionable, personas ancianas o pacientes con problemas médicos múltiples. (Joyce y Miller, 2007)
- Llevar a cabo exámenes de función renal por sospecha a hepatotoxicidad o para determinar estado basal del paciente. (Joyce y Miller, 2007)

Toxicidad crónica:

- Obtener conteo completo de sangre para descartar anemia, eosinofilia, linfocitosis atípica y pancitopenia. (Joyce y Miller, 2007)
- Llevar a cabo exámenes de función renal para descartar hepatotoxicidad. (Joyce y Miller, 2007)
- Determinar niveles de electrolitos para descartar hiperglicemia y coma no cetónico hiperosmolar. (Joyce y Miller, 2007)

Interacciones medicinales: Si se están prescribiendo otros medicamentos en combinación con fenitoína, se debe estar bien alerta por la posibilidad de toxicidad inadvertida o disminución de eficacia de la medicación antiepiléptica. Se conoce un gran número de interacciones medicamentosas con fenitoína. (Joyce y Miller, 2007)

- Fenitoína aumenta los niveles séricos de metabolitos tóxicos de acetaminofén, anticoagulantes orales y primidona (por ejemplo fenobarbital). (Joyce y Miller, 2007)
- Fenitoína disminuye los niveles séricos de amiodarona, carbamazepina, anticonceptivos, corticosteroides, ciclosporina, disopiramida, doxiciclina, furosemida, levodopa, metadona, mexiletina, quinidina, teofilina y ácido valproico. (Joyce y Miller, 2007)
- Los niveles séricos de fenitoína son elevados por amiodarona, cloranfenicol, cimetidina, disulfiram, etosuximida, fluconazol, isoniazida, anticoagulantes orales, fenilbutazona, sulfonamidas, trimetoprim y ácido valproico. (Joyce y Miller, 2007)
- Los niveles séricos de fenitoína son disminuidos por drogas antineoplásicas, calcio, diazepam, diazóxido, etanol (crónico), ácido fólico, fenobarbital, rifampicina, sucralfato y teofilina. (Joyce y Miller, 2007)

La razón común para niveles bajos de fenitoína es la no conformidad del paciente. Problemas de absorción son más importantes en pacientes infantiles (menores de 3 meses de edad) y ocasionalmente en pacientes utilizando al mismo tiempo fenobarbital, carbón activado o antiácidos. La adición de carbamazepina a un paciente con fenitoína puede disminuir o aumentar los niveles de fenitoína pero usualmente no causa ataques. La administración de disulfiram puede incrementar el metabolismo de fenitoína, disminuir los niveles y puede causar ataques. (Leikin y Paloucek, 2002)

En pacientes controlados crónicamente con fenitoína que presentan signos y/o síntomas de intoxicación sin ningún cambio en su dosis, la toxicidad se puede atribuir a un cambio en la formulación, interacción con otros medicamentos o infección intercurrente. Drogas que pueden precipitar la toxicidad de fenitoína incluyen cloranfenicol, antidepresivos tricíclicos, fluconazol y levodopa. Cambios pequeños a la dosificación o cambios en la formulación (incluyendo cambio de una marca a otra o a genéricos) pueden causar grandes cambios en los niveles y toxicidad de drogas antiepilépticas. (Leikin y Paloucek, 2002)

Un rango de concentración de pánico puede estar en concentraciones mayores a 30 ug/mL, pues se puede manifestar la toxicidad progresivamente con ataxia, mareo, nistagmus y diplopía. Pacientes pueden tener complicaciones que atenten contra la vida, con administración IV con niveles normales, este tipo de pacientes deben tener un monitor cardiaco durante la administración de fenitoína vía IV. (Leikin y Paloucek, 2002)

b. Estudios de imágenes. Se puede obtener una tomografía computarizada de la cabeza en casos de pacientes que tengan un estado mental alterado sin explicación. (Joyce y Miller, 2007)

c. Otros exámenes.

1) **Electrocardiograma.** Examinar para evidencia de arritmia, presentación clínica severa o ingestión múltiple de medicamentos. (Joyce y Miller, 2007)

Sobredosis de fenitoína oral raramente causa toxicidad cardíaca. La mayoría de complicaciones cardiovasculares han ocurrido con la administración intravenosa (>50 mg/minuto). (Joyce y Miller, 2007)

5. TRATAMIENTO

a. **Cuidado Pre-hospitalario.** Están indicadas las medidas para el mantenimiento de las vías aéreas, asistencia respiratoria y soporte circulatorio. (Joyce y Miller, 2007)

b. **Cuidados del Departamento de Emergencia.** Brindar soporte a vías aéreas, respiración y circulación. (Joyce y Miller, 2007)

Obtener vía intravenosa, proveer oxígeno suplemental y colocar monitor cardíaco. (Joyce y Miller, 2007)

Considerar los riesgos versus los beneficios del lavado orogástrico; raramente ofrece alguna ventaja sobre carbón activado y sobre el uso de catártico. (Joyce y Miller, 2007)

Administrar dosis múltiples de carbón activado cada 2-6 horas hasta observar el paso de deposición de carbón, pérdida de sonidos intestinales o mejoramiento de condición clínica. Esto puede ser difícil porque la náusea y emesis pueden complicar la toxicidad de fenitoína. (Joyce y Miller, 2007)

Hemodiálisis o hemoperfusión son inefectivas para incrementar la eliminación. (Joyce y Miller, 2007)

El tratamiento de hipotensión seguida de la infusión intravenosa incluye la disminución de velocidad de infusión, fluidos intravenosos y posiblemente vasopresores. (Joyce y Miller, 2007)

c. Consultas. Consultar al personal del departamento de neurología por reacciones moderadas a severas causados por la terapia crónica. Pacientes requieren un seguimiento cercano y cambios en la medicación anticonvulsivo. (Joyce y Miller, 2007)

Pacientes con complicaciones serias (por ejemplo arritmias, inestabilidad hemodinámica, estado mental alterado, ataxia severa, coma, convulsiones) seguida de una exposición tóxica requiere admisión hospitalaria para evaluación y tratamiento adicional. (Joyce y Miller, 2007)

La consulta al personal del departamento de psiquiatría por sobredosis intencionales es obligatoria. (Joyce y Miller, 2007)

Consultar a un cirujano plástico por heridas de extravasación. (Joyce y Miller, 2007)

Consultar al centro regional de control de tóxicos o a un toxicólogo medico local para información adicional y recomendaciones para el cuidado del paciente. (Joyce y Miller, 2007)

6. MEDICACIÓN. El tratamiento está enfocado en limitar la carga sistémica de fenitoína por descontaminación gastrointestinal y manejo de cualquier ataque que pueda ocurrir con el uso de benzodiazepinas. (Joyce y Miller, 2007)

a. Categoría de la droga: descontaminante gastrointestinal. Se cree que dosis múltiples de carbón activado aumentan la eliminación de fenitoína que haya sido administrada por vía oral o intravenosa. (Joyce y Miller, 2007)

Cuadro 5. Descripción de tratamiento con descontaminante gastrointestinal

ítem	Descripción
Nombre de Droga	Carbón activado
Descripción	Preferencia de método de descontaminación gastrointestinal cuando se desea descontaminación. Puede ser administrado con un catártico (por ejemplo, el 70% de sorbitol), salvo en pacientes pediátricos jóvenes en los cuales alteraciones electrolíticas pueden ser motivo de preocupación. Beneficio limitado si se administra más de 1 h después de la ingestión.
Dosis de adultos	1 g/kg (50-100 g) PO
Dosis pediátrica	1-2 g/kg (15-30 g) PO <2 años: catártico no es recomendado.
Contraindicaciones	Se ha documentado hipersensibilidad; envenenamiento o sobredosis de ácidos minerales y álcalis.
Interacciones	La eficacia de otros medicamentos disminuye con la coadministración; no se mezcla carbón con sorbete, leche o helado (disminuye propiedades adsorptivas).
Embarazo	Categoría C – Riesgo fetal se ha revelado en estudios con animales pero no se ha establecido ni estudiado en humanos; se puede utilizar si los beneficios superan a los riesgos para el feto

Continuación Cuadro 5.

ítem	Descripción
Precauciones	Evaluar por la presencia de sonidos intestinales para minimizar el riesgo de carbón íleo; no es muy efectivo en envenenamiento por etanol, metanol y sales de hierro; se puede administrar en etapas tempranas de lavado gástrico.

(Joyce y Miller, 2007)

b. Categoría de la droga: benzodiazepinas. Utilizadas para el control de ataques, aunque éstos en presencia de niveles tóxicos de fenitoína son raros. (Joyce y Miller, 2007).

Cuadro 6. Descripción de tratamiento con benzodiazepinas: lorazepam, midazolam y diazepam.

ítem	Descripción
Nombre de la droga	Lorazepam
Descripción	Droga de elección para ataques inducidos por medicamentos. Mayor duración de acción a comparación a otros agentes.
Dosis de adultos	0.044 mg/kg (2-4 mg) IV, titular para efecto Status epilepticus: 4 mg IV por 2-5 minuto; puede repetirse la segunda dosis en 10-15 minutos según sea necesario (prn); no exceder 4 mg/dosis.
Dosis pediátrica	Infantes y niños: 0.02-0.1 mg/kg IV lentamente por 2-5 minuto; repetir en 10-15 minuto a 0.05 mg/kg según sea necesario (prn); no exceder 4 mg/dosis. Adolescentes: 0.07 mg/kg IV lentamente por 2-5 minuto; repetir en 10-15 minuto según sea necesario (prn); no exceder 4 mg/dosis.

Continuación Cuadro 6.

ítem	Descripción
Contraindicaciones	Se ha documentado hipersensibilidad; depresión del preexistente del Sistema Nervioso Central; hipotensión y glaucoma de ángulo estrecho.
Interacciones	Los efectos son potenciados por narcóticos, barbitúricos, Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y otros antidepresivos.
Embarazo	Categoría D – riesgo fetal se ha mostrado en humanos; usarlo solo si los beneficios superan a los riesgos para el feto.
Precauciones	Tener precaución en deterioro renal o hepático, miastenia gravis, síndrome de cerebro orgánico o enfermedad de Parkinson; evaluar para depresión respiratoria con dosis altas o repetidas; si contiene alcohol bencílico puede ser tóxico para infantes a dosis elevadas.
Nombre de la droga	Midazolam
Descripción	Formulaciones IV/IM con corta duración de sedación. Alternativa para la terminación de estado refractario en status epilepticus. Por ser soluble en agua, se tarda 3 veces más que diazepam en alcanzar efectos en electroencefalograma. Por tanto, el clínico debe esperar de 2-3 minutos para evaluar completamente los efectos sedativos antes de iniciar el o repetir la dosis.
Dosis de adultos	0.05 mg/kg IV; repetir según sea necesario (prn).
Dosis pediátrica	Administrar como en adultos.
Contraindicaciones	Se ha documentado hipersensibilidad, hipotensión preexistente, glaucoma de ángulo estrecho y sensibilidad a propilenglicol (diluyente).

Continuación Cuadro 6.

ítem	Descripción
Interacciones	Efectos sedativos del midazolam pueden ser antagonizados por teofilinas; narcóticos y eritromicina pueden acentuar los efectos sedativos de midazolam debido a la disminución de aclaramiento.
Embarazo	Categoría D – riesgo fetal se ha mostrado en humanos; usarlo solo si los beneficios superan a los riesgos para el feto.
Precauciones	Se debe tener precaución en fallo cardiaco congestivo, enfermedad pulmonar, deterioro renal y fallo hepático; evaluar por depresión respiratoria con dosis altas o repetidas.
Nombre de la droga	Diazepam
Descripción	Deprime todos los niveles del Sistema Nervioso Central (por ejemplo, la formación límbica y reticular), posiblemente por incremento de la actividad de GABA. Está comúnmente disponible y es útil en el tratamiento de ataques o agitación.
Dosis de adultos	0.1-0.2 mg/kg IV o 5-10 mg IV cada 10-15min hasta que los síntomas resuelvan; no exceder 3 0mg.
Dosis pediátrica	30 días a 5 años: 0.2-0.5 mg IV (lentamente) cada 2-5 min hasta que síntomas resuelvan; no exceder 5 mg > 5 años: 1 mg IV (lentamente) cada 2-5 min hasta que síntomas resuelvan; no exceder 10 mg
Contraindicaciones	Se ha documentado hipersensibilidad; hipotensión o glaucoma de ángulo estrecho
Interacciones	Incrementa la toxicidad de benzodiazepinas en Sistema Nervioso Central con la coadministración de fenotiazinas, barbituratos, alcoholes e IMAOs.

Continuación Cuadro 6.

ítem	Descripción
Embarazo	Categoría D – riesgo fetal se ha mostrado en humanos; usarlo solo si los beneficios superan a los riesgos para el feto.
Precauciones	Tener precaución con otros depresores del Sistema Nervioso Central, niveles de albúmina bajos, o enfermedad hepática y renal (puede aumentar la toxicidad); evaluar para depresión respiratoria con dosis altas o repetidas.

(Joyce y Miller, 2007)

7. SEGUIMIENTO

a. Otros aspectos en la atención hospitalaria. Muchos pacientes con toxicidad moderada requieren atención hospitalaria porque son incapaces de ambular por la ataxia grave o no pueden comer debido a la náusea. (Joyce y Miller, 2007)

Mantener hidratación IV adecuada. (Joyce y Miller, 2007)

Estos pacientes deben dejar el reposo solo con asistencia porque tiene un alto riesgo de caer o estar propensos a heridas serias. (Joyce y Miller, 2007)

No se necesitan numerosas determinaciones de niveles de fenitoína porque los síntomas y signos clínicos permiten la determinación de la toxicidad. (Joyce y Miller, 2007)

En sobredosis crónicas no intencionales, se debe prestar atención a la farmacopea del paciente para determinar si la toxicidad fue iatrogénica. (Joyce y Miller, 2007)

b. Otros aspectos en la atención ambulatoria. Para sobredosis no intencionales, los individuos con toxicidad moderada pueden ser tratados como paciente ambulatorios si no están tan atáxicos, que el riesgo de auto lastimarse sea una preocupación, y si son capaces de mantener buena hidratación a pesar de la náusea. En estos casos, se debe revisar cuidadosamente sus medicaciones y corregir cualquier dosis incorrecta o interacciones medicamentosas. (Joyce y Miller, 2007)

c. Complicaciones. Las complicaciones comunes involucran heridas no diagnosticadas que se sostienen como resultado de la ataxia inducida por fenitoína. (Joyce y Miller, 2007)

d. Preocupaciones especiales. La toxicidad de fenitoína se puede manifestar en una variedad de síntomas clínicos y síndromes. (Joyce y Miller, 2007)

Debido a que muchos médicos clínicos, no están familiarizados con las presentaciones sutiles de estos síndromes, muchos casos de toxicidad crónica pueden pasar desapercibidas, resultando en consecuencias serias. (Joyce y Miller, 2007)

La hipersensibilidad a fenitoína no es una reacción típica. (Joyce y Miller, 2007)

Se puede presentar como uno de los muchos síndromes distintos, como linfoma, hepatitis o Síndrome de Stevens Johnson. (Joyce y Miller, 2007)

Puede incluir una amplia variedad de síntomas, como fiebre, rash, artralgias o linfadenopatía. (Joyce y Miller, 2007)

Debido a que la toxicidad de fenitoína puede adquirir muchas formas, se debe considerar la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad a fenitoína en un paciente que presente síntomas inusuales. Esto es especialmente importante si el paciente presenta la triada de fiebre, rash y linfadenopatía. (Joyce y Miller, 2007)

B. Evaluación terapéutica de drogas

El uso de métodos analíticos para la medición de concentraciones de drogas ha aumentado grandemente en años recientes. La facilidad con la que estos valores pueden generarse y comunicarse a los clínicos permite la toma de decisiones más acertadas concernientes a la terapia medicamentosa de los pacientes, y tiene un impacto positivo en el cuidado del paciente. Sin embargo, la evaluación terapéutica de drogas puede ser inefectiva, a menos que se consideren ciertos lineamientos. Concentraciones séricas de drogas son a menudo ordenadas sin obtener información crítica, como el tiempo exacto en que la muestra fue recolectada, cuando fue administrada la dosis más reciente, si se ha atendido un estado constante al momento del muestreo, la naturaleza de cualquier terapia medicamentosa concomitante y la presencia de alguna anomalía fisiológica que pueda tener algún efecto sobre la droga en cuestión. Cualquier información que se genere cuando la persona no ha tomado estas consideraciones es frecuentemente de poco beneficio, para el paciente o para el clínico, y por lo tanto no es costo efectivo. El cuidado del paciente se optimiza cuando el médico, el clínico toxicológico y el clínico farmacéutico, combinan sus

conocimientos para proveer soluciones a los dilemas complejos y comunes de fisiopatología, toxicología y terapéuticos. (Green, 1982)

1. Razones la evaluación terapéutica de drogas

a. Conformidad del paciente. La conformidad es siempre una cuestión crítica en una porción de la población de los pacientes, y la admisión al hospital puede depender sobre si se administra la dosis correcta de la droga. (Green, 1982)

b. Optimización de dosificación terapéutica. La evaluación terapéutica de drogas provee un método más seguro y exacto para la dosificación de ciertas drogas, como lo son los anticonvulsivos. Debido a que, para la mayoría de drogas existe una relación directa entre la dosis dada y la concentración sérica producida, concentraciones terapéuticas deseadas pueden alcanzarse rápidamente con un margen de error pequeño. (Green, 1982)

c. Prevención de toxicidad. La mayoría de drogas a las cuales se les lleva a cabo una evaluación terapéutica tienen rangos, en los que si se excede, predispone a los pacientes a efectos colaterales tóxicos. A pesar que la definición de toxicidad nunca se apoya exclusivamente con datos de concentraciones séricas, los rangos terapéuticos establecidos siguen siendo útiles en el cuidado del paciente. El apoyo en el indicador más específico de toxicidad, como la sintomatología clínica, es inapropiado como el único determinante de alteraciones de dosis debido a que estas toxicidades no son siempre reversibles y no siempre siguen una progresión del más benigno al más serio. Por lo tanto, el clínico está obligado a buscar otros predictores de la toxicidad de medicamentos. Por eso mismo, es que la evaluación terapéutica de drogas en pacientes con interacciones fisiopatológicas - farmacocinéticas

complejas y dinámicas brinda al clínico una mejor oportunidad para prevenir estos problemas. (Green, 1982)

d. Individualización de terapia. A pesar que las decisiones de la terapia medicamentosa, como los son dosis, ruta de administración, frecuencia de administración, son hechas de acuerdo a datos generalizados acumulados de terapias idénticas en grupos grandes de pacientes, la habilidad de determinar concentraciones de droga da al clínico la flexibilidad de individualizar la terapia. No todos los pacientes que reciben la misma dosis alcanzan la misma concentración sérica. El área de la superficie corporal, función renal, función cardiaca, función hepática y edad deben tomarse en consideración cuando se administra una droga. El concepto importante es que la dosis es mucho menos específica que la concentración en el momento de reflejar la cantidad de droga disponible para tener una acción farmacológica. (Green, 1982)

e. Reconocimiento de interacción de drogas. La administración concomitante de drogas presenta el potencial para interacciones de drogas. Se han descrito múltiples interacciones medicamentosas por la disponibilidad de evaluación terapéutica de drogas y la gama de alteraciones en absorción, distribución, metabolismo, excreción y unión a proteínas. Conocimiento de la presencia, dirección y magnitud de la interacción de una droga es imperativo, para que el mantenimiento de la terapia no resulte en toxicidades clínicas significativas o fallos terapéuticos. El uso de evaluación terapéutica de drogas provee a los clínicos de este conocimiento. (Green, 1982)

2. Rangos terapéuticos. Cada concentración sérica reportada a un clínico, usualmente contiene el rango terapéutico de la droga, el cual es uno de los conceptos más incorrectamente aplicados en la evaluación terapéutica de drogas. El fundamento científico para muchos de los rangos "terapéuticos" adjunto a las drogas es pobre. (Green, 1982)

La adherencia estricta a los rangos terapéuticos, puede llevar a un tratamiento inadecuado para los pacientes. Las suposiciones son que las concentraciones por debajo del valor mínimo del rango publicado representan ineffectividad y que las concentraciones sobre el valor máximo del rango significan toxicidad. (Green, 1982)

El uso de los rangos terapéuticos son útiles como una guía en el manejo inicial de los pacientes, ya que es raro que el paciente puede intoxicarse si se mantiene dentro de estos rangos. Pero, la dependencia en estos rangos y colocando la respuesta clínica en un rol secundario, hace a la evaluación terapéutica de drogas demasiado inflexible. Un efecto clínico favorable de una droga en presencia de cualquier concentración, aunque esté fuera del rango aceptado, es por definición terapéutico. (Green, 1982)

3. Evaluación terapéutica de anticonvulsivos. Se relacionan concentraciones séricas de muchas drogas con efectos clínicos. Esto ha llevado al establecimiento de laboratorio de análisis de drogas en muchos centros clínicos. Estas facilidades reciben muestras, llevan a cabo análisis para brindar un apoyo al gremio médico. (Bailey *et. al.* 1976)

Muchos estudios demuestran la correlación de concentraciones séricas de anticonvulsivos y sus efectos clínicos. También, generalmente bien conocida es la gran variabilidad entre pacientes en las concentraciones séricas alcanzadas con cierta dosis de medicamento anticonvulsivo. Estas consideraciones parecen

hacer a la evaluación rutinaria de concentraciones de anticonvulsivos una necesidad para optimizar el uso de estos agentes. (Bailey *et. al.* 1976)

Debido a que no hay dosis patrón para algunos anticonvulsivantes, la droga seleccionada deberá ser administrada en suficiente cantidad para obtener concentraciones sanguíneas terapéuticas. En algunos casos, es prudente comenzar el tratamiento con pequeñas dosis de un anticonvulsivante para evitar efectos adversos, usualmente somnolencia. La concentración sérica deberá ser determinada cuando los niveles de la droga han alcanzado un "estado de equilibrio". Después que un estado constante ha sido alcanzado, una decisión de mantener, incrementar o disminuir la dosis, puede ser determinada la concentración sanguínea. (Palma Carranza, 1985)

La determinación de niveles séricos de anticonvulsivantes se debe realizar tomando los siguientes lineamientos, aunque pueden variar: (Palma Carranza, 1985)

- Siete días después de comenzar el tratamiento. (Palma Carranza, 1985)
- Siete días después de cada cambio de dosis. (Palma Carranza, 1985)
- Siete días después de la adición o retiro de un anticonvulsivante. (Palma Carranza, 1985)
- Si hay una recurrencia o aumento en actividad anticonvulsiva. (Palma Carranza, 1985)
- Si ocurren signos de toxicidad. (Palma Carranza, 1985)
- A intervalo de seis meses en pacientes controlados. (Palma Carranza, 1985)

a. Evaluación terapéutica de fenitoína. La evaluación de concentraciones plasmáticas de fenitoína, puede llevarse a cabo como una ayuda en la evaluación de control y el rango terapéutico de fenitoína total en plasma es usualmente citado como 10 a 20 ug/mL (40 a 80 micromoles/L). Sin

embargo, algunos pacientes alcanzan control a concentraciones fuera de este rango. (Sweetman, 2007)

Las indicaciones para la medición de niveles séricos de fenitoína incluyen:
(Leikin y Paloucek 2002)

- Dentro de las 6 horas siguientes de un ataque. (Leikin y Paloucek 2002)
- Sospecha a toxicidad de fenitoína dosis-dependiente. (Leikin y Paloucek 2002)
- Sospecha de no conformidad del paciente. (Leikin y Paloucek 2002)

Indicaciones adicionales para la determinación de fenitoína en sangre durante condiciones de estado de equilibrio o constante, después de 6 días de tratamiento, incluyen: (Leikin y Paloucek 2002)

- Determinación de línea base después de iniciar la terapia antiepiléptica. (Leikin y Paloucek 2002)
- Medición de control después de un cambio en el régimen de dosificación. (Leikin y Paloucek 2002)
- Adición de una segunda droga con interacción potencial con la droga antiepiléptica, como por ejemplo otro anticonvulsivo, warfarina, isoniacida o rifampicina. (Leikin y Paloucek 2002)
- Cambio en la función hepática, renal o gastrointestinal. (Leikin y Paloucek 2002)

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. OBJETIVOS

1. Generales

- a. Generar información científica que demuestre la importancia de la evaluación terapéutica de drogas anticonvulsivantes.
- b. Brindar información cuantitativa y cualitativa para optimizar el tratamiento anticonvulsivante actual de los pacientes evaluados en un Hospital.

2. Específicos

- a. Determinar el valor de concentraciones séricas de fenitoína en pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.
- b. Determinar si los valores de concentración sérica de fenitoína se encuentran dentro del rango terapéutico que es de 10-20 ug/mL en pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.
- c. Determinar el porcentaje de pacientes que presentan una concentración sérica de fenitoína dentro del rango terapéutico de referencia.
- d. Identificar en la historia clínica del paciente, si se encuentra registrado algún signo o síntoma, que coincida con aquellos relacionados a intoxicación por fenitoína.

B. HIPÓTESIS

El valor de la concentración sérica de fenitoína, en pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental, se encuentra dentro del rango terapéutico de referencia que es de 10-20 $\mu\text{g/mL}$ y no muestran cuadro de intoxicación por fenitoína.

C. VARIABLES

1. Independientes. Niveles séricos de fenitoína en sangre.

2. Dependientes:

- Edad
- Sexo
- Peso
- Patologías asociadas
- Medicamentos concomitantes

D. POBLACIÓN

El universo de trabajo está constituido por los pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental, que utilicen fenitoína dentro de su terapia antiepiléptica.

E. MUESTRA

Se trabajó con la totalidad de la población como muestra a estudiar, para hacer un total de 19 pacientes. Los pacientes cumplieron con las siguientes características: estar internados en el Hospital Nacional de Salud Mental, utilizan dentro de su terapia antiepiléptica por lo menos dos meses antes, hombres o mujeres que no se encuentran en estado de gestación y estuvieron dispuesta(o)s a donar una muestra de sangre para la realización de este estudio.

F. PROCEDIMIENTO

Se seleccionaron los pacientes que conformaron la muestra de estudio.

Se obtuvo firmada la boleta de consentimiento informado por parte del tutor de los pacientes o la persona responsable de los mismos (Ver Anexo A, Boleta de Consentimiento Informado).

Se colectó una muestra de 5 mL de sangre completa sin anticoagulante en tubos adecuados. Dichas muestras fueron colectadas por la mañana cuando los pacientes se encontraban en ayunas. Se analizaron las muestras de sangre en el Laboratorio del Hospital Nacional de Salud Mental para exámenes de laboratorio.

Se recabó información importante sobre signos y síntomas posiblemente relacionados con un cuadro de intoxicación por fenitoína en las papeletas de los pacientes.

Se transportaron las muestras de suero en condiciones de temperatura de 7°C, hasta su llegada al Laboratorio del Centro de Información y Asesoría Toxicológica, Departamento de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas

y Farmacia de la Universidad San Carlos de Guatemala, donde se evaluaron los niveles séricos de fenitoína conforme al método siguiente.

1. Determinación de concentración sérica de fenitoína. Se hace referencia al procedimiento llevado a cabo por Kabra *et. al.*, 1969.

- Medir en un tubo de centrifuga de vidrio 0.4mL de suero.
- Adicionar 20 μ L de la solución patrón de metilprimidona.
- Agregar 0.5 mL de Sulfato de Amonio (NH₄SO₄) 1.5M y mezclar en vortex.
- Agregar 3 gotas de HCl 3M y mezclar en vortex.
- Adicionar 4 mL de Diclorometano y agitar a mano por un minuto y centrifugar por 5 minutos.
- Descartar la capa superior (fase acuosa) y decantar a fase orgánica sobre el embudo con algodón mojado con diclorometano, evaporar con corriente de aire suave y con calor.
- Redisolver el residuo seco con 0.4 mL (400 μ L) de fase móvil (7.7 mL de buffer de fosfato pH 4.4 y 2.3 mL acetonitrilo), mezclar en vortex y filtrar con millipore de 0.45 μ m, tapar con papel de aluminio e inyectar en el Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC) 20 μ L.

Las condiciones del HPLC son las siguientes:

- Columna: MOS Hypersil 5 μ m 100 mm x 2.1 mm HP
- Detector: Ultravioleta a 105 nm
- Fase Móvil: 77% buffer de fosfato pH 4.4 y 23% acetonitrilo.
- Integrador: modelo HP 3396 serie II

El tiempo de retención en el HPLC es de 15 minutos, y el tiempo de elución de fenitoína es de 5.971 minutos.

G. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Es un estudio observacional pues no se modifica la exposición, de tipo analítico-transversal pues intentó probar una asociación entre el nivel de fenitoína en sangre y posibles signos y/o síntomas de un cuadro de intoxicación. Éste tipo de estudio implica la recolección de datos en un solo corte en el tiempo. Son útiles para evaluar necesidades del cuidado de la salud y para el planeamiento de la provisión de un servicio. Son particularmente importantes para enfermedades crónicas que requieren atención médica durante su duración.

H. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se determinó la muestra, que es el equivalente a la población que está utilizando fenitoína de una forma crónica en su terapia antiepiléptica.

Para el análisis de los resultados se aplicó Estadística Descriptiva y el cálculo de porcentajes, para determinar si los pacientes internados presentan concentración sérica de fenitoína dentro del rango terapéutico que es de 10-20 ug/mL. Los resultados se presentan en cuadros y gráficas.

V. MARCO OPERATIVO

A. RECABACIÓN Y TRATAMIENTO DE DATOS

- Revisión bibliográfica y recabación de información referente al tema.
- Autorización del Hospital Nacional de Salud Mental para llevar a cabo la investigación.
- Aceptación de pacientes para participar en el estudio.
- Extracción de muestras de sangre y procesamiento de las muestras.
- Recabación de datos de pacientes procedentes de las papeletas clínicas.
- Análisis de muestras e interpretación de resultados.

B. RECURSOS

1. Recursos humanos

- Autora: Vivian Janeth Hernández Pérez
- Asesora: Licda. Carolina Guzmán, Departamento de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Centro de Información y Asesoría Toxicológica (CIAT).

- Co-Asesores: Doctora Tamara Obispo, Hospital Nacional de Salud Mental, Departamento de Epidemiología.
- Doctora Edna Palomo, Hospital Nacional de Salud Mental, Departamento de Docencia.
- Personal del hospital: médicos, enfermeras y auxiliares de enfermería.
- Sujetos: pacientes que proporcionarán las muestras a evaluar en el estudio.

2. Recursos materiales

a. Equipo.

- Balanza analítica
- Horno
- Centrifuga
- Ventilador
- Lámpara de calentamiento
- Equipo de filtración millipore con membranas de 0.45 μm con jeringa de vidrio
- Equipo de filtración de solventes y agua con membranas de 0.45 μm
- Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución (HPLC) modelo HP serie 1050
- Integrador modelo HP 3396 serie II
- Computadora
- Impresora

b. Reactivos.

- Fenitoína grado USP
- Metilprimidona
- Acetonitrilo grado HPLC
- Agua desionizada destilada
- Ácido clorhídrico
- Fosfato monobásico de potasio
- Hidróxido de sodio
- Sulfato de Amonio

c. Cristalería.

- Tubos de ensayo de vidrio de 5 mL con tapón de hule
- Gradilla
- Tubos de centrifuga con tapón esmerilado de 15 mL
- Beakers de 10 mL
- Embudos de plástico o vidrio
- Algodón
- Jeringas para extracción de sangre
- Jeringa para inyección de muestra en HPL
- Espátula
- Tubos de ensayo de 7.5 cm x 1.1 cm
- Pipetas Pasteur
- Bulbos para pipetas
- Balones volumétricos de 10 mL, 25 mL, 250 mL y 300 mL
- Pipetas graduadas de 1 mL y 10 mL
- Pizeta

d. Materiales de oficina.

- Papel
- Tintas
- Lapiceros
- Fotocopias
- Impresiones
- Folders
- Ganchos para fólder
- Carpetas

VI. RESULTADOS

Cuadro de Resultados No. 1. Datos generales de los pacientes del Hospital Nacional de Salud Mental que incluyen fenitoína dentro de su terapia medicamentosa.

No. de boleta de C. I. 1	No. de pabellón	No. historia clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Diagnóstico
01	7	76051	A.C.	M	38	Retraso mental y epilepsia Gran Mal
02	7	37271	D.F.	M	45	Síndrome convulsivo, microcefalia y síndrome de abandono.
03	7	7971	M.X.X.	M	65	Retraso mental severo y síndrome convulsivo.
04	7	33735	H.G.	M	22	Epilepsia.
05	6	3166	M.Q.	F	60	Sordomuda, retraso mental, oligofrenia.
06	6	10612	R.C.	F	45	Trastorno mental orgánico y epilepsia.
07	6	21160	M.H.	M	79	Epilepsia, retraso mental.
08	4	7021	C.C.	M	34	Epilepsia Gran Mal y retraso mental.
09	4	21459	A.L.B.	M	42	Epilepsia, síndrome mental orgánico y esquizofrenia residual.
10	3	3676	N.V.	F	45	Síndrome convulsivo y retraso mental grave.

Continuación Cuadro de Resultados 1.

No. de boleta de C.I. ¹	No. de pabellón	No. historia clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Diagnóstico
11	3	31090	F.X.X.	F	40	Esquizofrenia verdadera, síndrome convulsivo y retraso mental grave.
12	3	11279	A.C.	F	35	Epilepsia y retraso mental moderado.
13	3	32181	M.E.S.	F	19	Síndrome convulsivo, retraso mental moderado y desnutrición.
14	3	21398	I.H.	F	27	Trastorno mental orgánico y síndrome convulsivo Gran Mal.
15	3	32182	M.C.C.	F	26	Síndrome epileptico.
16	3	25333	L.F.	F	27	Trastorno mental orgánico, síndrome convulsivo y retraso mental moderado.
17	3	32204	R.L.N.	F	28	Síndrome cerebral orgánico.
18	3	21737	M.I.R.	F	56	Trastorno mental orgánico y epilepsia.
19	3	4548	J.L.	F	42	Epilepsia y trastorno mental orgánico.

¹C.I.: Consentimiento Informado.

Cuadro de Resultados No. 2. Datos específicos de los pacientes del Hospital Nacional Mental que incluyen fenitoína en su terapia medicamentosa, otras enfermedades, exámenes de laboratorio recientes, concentración de fenitoína y signos y síntomas indicadores de intoxicación por fenitoína en el periodo del 24/10/2008 a 07/11/2008.¹

No. de pabellón	No. de historia clínica	Iniciales	Otras enfermedades	Exámenes de laboratorio recientes			Concentración de fenitoína		Signos o síntomas 24/10/08 a 07/11/08			
				Análisis ²	Resultado	Rango	Resultado ug/mL	Rango ug/mL				
7	76051	A.C.	NO	Proteínas Totales	7.57	6.60-8.80g/dL	22.4		No se reportaron cambios significativos.			
				Albúmina	4.47	3.50-5.20g/dL						
				Hb	14.6	12-18g/dL						
				HCT	44	37-50%						
				Leu	9250	5000-10000/mm ³						
				Glu	77	70-110mg/dL						
				Cr	0.93	0.60-1.30mg/dL						
				BUN	12.2	4-20mg/dL						
				AST	29	0-37U/L						
				ALT	33	0-41U/L						
				Bilirrubina Total	0.74	0.25-1.0mg/dL						
				Proteínas Totales	7.44	6.60-8.80g/dL				27		31/10/2008: hipotensión leve, anorexia.
				Albúmina	4.06	3.50-5.20g/dL						
Hb	14	12-18g/dL										
HCT	42	37-50%										
Leu	5050	5000-10000/mm ³										
Glu	80	70-110mg/dL										
Cr	1	0.60-1.30mg/dL										
BUN	10.46	4-20mg/dL										
AST	27	0-37U/L										
ALT	17	0-41U/L										
Bil Total	0.41	0.25-1.0mg/dL										
7	37271	D.F.	13/10/2008: Enfermedad péptica, Gastritis									

Continuación Cuadro de Resultados 2.

No. de pabellón	No. de historia clínica	Iniciales	Otras enfermedades	Exámenes de laboratorio recientes			Concentración de fenitoína		Signos o síntomas 24/10/08 a 07/11/08			
				Análisis ²	Resultado	Rango	Resultado ug/mL	Rango ug/mL				
7	7971	M.X.X.	NO	Proteínas Totales	7.78	6.60-8.80g/dL	8.2	10-20	No presento cambios significativos.			
				Albúmina	4.87	3.50-5.20g/dL						
				Hb	15	12-18g/dL						
				HCT	45	37-50%						
				Leu	10050	5000-10000/mm3						
				Glu	96	70-110mg/dL						
				Cr	1.01	0.60-1.30mg/dL						
				BUN	10.07	4-20mg/dL						
				AST	30	0-37U/L						
				ALT	27	0-41U/L						
				Bil Total	0.4	0.25-1.0mg/dL						
				Proteínas Totales	7.72	6.60-8.80g/dL				16.7	10-20	No se reportaron cambios significativos. Presentó una concentración de carbamazepina de 0.26 (rango terapéutico 0.4-1.2).
				Albúmina	4.55	3.50-5.20g/dL						
Hb	15.6	12-18g/dL										
HCT	47	37-50%										
Leu	8300	5000-10000/mm3										
Glu	94	70-110mg/dL										
Cr	0.9	0.60-1.30mg/dL										
BUN	9.5	4-20mg/dL										
AST	43	0-37U/L										
ALT	37	0-41U/L										
Bil Total	0.46	0.25-1.0mg/dL										
7	33735	H.G.	NO									

Continuación Cuadro de Resultados 2.

No. de pabellón	No. de historia clínica	Iniciales	Otras enfermedades	Exámenes de laboratorio recientes			Concentración de fenitoína		Signos o síntomas 24/10/08 a 07/11/08			
				Análisis ²	Resultado	Rango	Resultado ug/mL	Rango ug/mL				
6	3166	M.Q.	NO	Proteínas Totales	7.87	6.60-8.80g/dL	7		No se reportaron cambios significativos.			
				Albúmina	5.06	3.50-5.20g/dL						
				Hb	13.6	12-18g/dL						
				HCT	41	37-50%						
				Leu	6300	5000-10000/mm3						
				Glu	96	70-110mg/dL						
				Cr	0.76	0.60-1.30mg/dL						
				BUN	12.6	4-20mg/dL						
				AST	28	0-37U/L						
				ALT	24	0-41U/L						
				Bil Total	0.83	0.25-1.0mg/dL						
				Proteínas Totales	7.44	6.60-8.80g/dL				13		27/10/2008: Vigilar por convulsiones, alteraciones de estado de conciencia, fiebre e hipotensión. 27/10/2008: convulsión tónica clónica 14/09/2008: convulsiones
				Albúmina	4.83	3.50-5.20g/dL						
				Hb	14	12-18g/dL						
HCT	42	37-50%										
Leu	5050	5000-10000/mm3										
Glu	83	70-110mg/dL										
Cr	0.77	0.60-1.30mg/dL										
BUN	11	4-20mg/dL										
AST	28	0-37U/L										
ALT	16	0-41U/L										
Bil Total	0.87	0.25-1.0mg/dL										

Continuación Cuadro de Resultados 2.

No. de pabellón	No. de historia clínica	Iniciales	Otras enfermedades	Exámenes de laboratorio recientes			Concentración de fenitoína		Signos o síntomas 24/10/08 a 07/11/08
				Análisis ²	Resultado	Rango	Resultado ug/mL	Rango ug/mL	
6	21160	M.H.	NO	Proteínas Totales	7.22	6.60-8.80g/dL	6.1	10-20	06/11/2008: disminución de fenitoína por alucinaciones. 08/11/2008: lesión por convulsión. 11/11/2008: se considera omitir fenitoína y aumentar clonazepam. 11/11/2008: convulsión, se omite totalmente fenitoína.
				Albúmina	4.41	3.50-5.20g/dL			
				Hb	11.6	12-18g/dL			
				HCT	35	37-50%			
				Leu	6050	5000-10000/mm ³			
				Glu	85	70-110mg/dL			
				Cr	0.57	0.60-1.30mg/dL			
				BUN	18.77	4-20mg/dL			
				AST	28	0-37U/L			
				ALT	17	0-41U/L			
				Bil Total	0.64	0.25-1.0mg/dL			
4	7021	C.C.	NO	Proteínas Totales	7.9	6.60-8.80g/dL	17	10-20	No se reportaron cambios significativos. Presentó una concentración de carbamazepina de 0.51 (rango terapéutico de 0.4-1.2).
				Albúmina	5.09	3.50-5.20g/dL			
				Hb	14	12-18g/dL			
				HCT	42	37-50%			
				Leu	13100	5000-10000/mm ³			
				Glu	88	70-110mg/dL			
				Cr	0.92	0.60-1.30mg/dL			
				BUN	27	4-20mg/dL			
				AST	27	0-37U/L			
				ALT	36	0-41U/L			
				Bil Total	0.48	0.25-1.0mg/dL			

Continuación Cuadro de Resultados 2.

No. de pabellón	No. historia clínica	Iniciales	Otras enfermedades	Exámenes de laboratorio recientes			Concentración de fenitoína		Signos o síntomas 24/10/08 a 07/11/08
				Análisis ²	Resultado	Rango	Resultado ug/mL	Rango ug/mL	
4	21459	A.L.B.	NO	Proteínas Totales	7.41	6.60-8.80g/dL	9.4	10-20	04/11/2008: acatisia con delirios puede beneficiarse de BZD acción prolongada, se aumenta haloperidol a 5mg PO TID. 26/10/2008: Disminuir fenitoína y continuar acido valproico. 04/11/2008: Omitir clordiazepóxido y disminuir fenitoína.
				Albúmina	4.28	3.50-5.20g/dL			
				Hb	15.6	12-18g/dL			
				HCT	47	37-50%			
				Leu	8100	5000-10000/mm3			
				Glu	87	70-110mg/dL			
				Cr	0.64	0.60-1.30mg/dL			
				BUN	8.45	4-20mg/dL			
				AST	53	0-37U/L			
				ALT	50	0-41U/L			
Bil Total	0.76	0.25-1.0mg/dL							
3	3676	N.V.	NO	Proteínas Totales	6.93	6.60-8.80g/dL	3.4	10-20	05/10/2008: convulsiones tónicas clónicas. Presentó una concentración de carbamazepina de 0.10 (rango terapéutico de 0.4-1.2).
				Albúmina	4.1	3.50-5.20g/dL			
				Hb	12.6	12-18g/dL			
				HCT	38	37-50%			
				Leu	5600	5000-10000/mm3			
				Glu	93	70-110mg/dL			
				Cr	0.67	0.60-1.30mg/dL			
				BUN	12.58	4-20mg/dL			
				AST	30	0-37U/L			
				ALT	25	0-41U/L			
Bil Total	0.6	0.25-1.0mg/dL							

Continuación Cuadro de Resultados 2.

No. de pabellón	No. historia clínica	Iniciales	Otras enfermedades	Exámenes de laboratorio recientes			Concentración de fenitoína		Signos o síntomas 24/10/08 a 07/11/08			
				Análisis ²	Resultado	Rango	Resultado ug/mL	Rango ug/mL				
3	31090	F.X.X.	Gástrica: H. pylori	Proteínas Totales	6.04	6.60-8.80g/dL	2.8		No se reportaron cambios significativos.			
				Albúmina	4.63	3.50-5.20g/dL						
				Hb	14	12-18g/dL						
				HCT	42	37-50%						
				Leu	6900	5000-10000/mm ³						
				Glu	106	70-110mg/dL						
				Cr	1.04	0.60-1.30mg/dL						
				BUN	17.56	4-20mg/dL						
				AST	18	0-37U/L						
				ALT	16	0-41U/L						
				Bil Total	0.58	0.25-1.0mg/dL						
				Proteínas Totales	6.17	6.60-8.80g/dL				28	10-20	27/10/08: golpe en la cabeza (posible convulsión). 31/10/08: convulsión tónica clónica. Presentó una concentración sérica de carbamazepina de 0.22 (rango terapéutico de 0.4-1.2).
				Albúmina	4.19	3.50-5.20g/dL						
Hb	14.6	12-18g/dL										
HCT	44	37-50%										
Leu	16500	5000-10000/mm ³										
Glu	92	70-110mg/dL										
Cr	0.91	0.60-1.30mg/dL										
BUN	12.29	4-20mg/dL										
AST	24	0-37U/L										
ALT	18	0-41U/L										
Bil Total	0.67	0.25-1.0mg/dL										
3	11279	A.C.	NO									

Continuación Cuadro de Resultados 2

No. de pabellón	No. historia clínica	Iniciales	Otras enfermedades	Exámenes de laboratorio recientes			Concentración de fenitoína		Signos o síntomas 24/10/08 a 07/11/08
				Análisis ²	Resultado	Rango	Resultado ug/mL	Rango ug/mL	
3	32181	M.E.S.	NO	Proteínas Totales	7.23	6.60-8.80g/dL	20.2	10-20	30/10/08: vigilar por agresividad, hostilidad, agitación, síntomas extrapiramidales. 31/10/08: neumonía. Diarrea.
				Albúmina	5.14	3.50-5.20g/dL			
				Hb	14.3	12-18g/dL			
				HCT	43	37-50%			
				Leu	9850	5000-10000/mm3			
				Glu	95	70-110mg/dL			
				Cr	0.75	0.60-1.30mg/dL			
3	32181	M.E.S.		BUN	12.33	4-20mg/dL	26.6	10-20	No se reportaron cambios significativos. Presentó una concentración sérica de 0.47 (rango terapéutico de 0.4-1.2).
				AST	33	0-37U/L			
				ALT	47	0-41U/L			
				Bil Total	0.59	0.25-1.0mg/dL			
				Proteínas Totales	-	6.60-8.80g/dL			
3	21398	I.H.	NO	Albúmina	-	3.50-5.20g/dL	26.6	10-20	No se reportaron cambios significativos. Presentó una concentración sérica de 0.47 (rango terapéutico de 0.4-1.2).
				Hb	-	12-18g/dL			
				HCT	-	37-50%			
				Leu	-	5000-10000/mm3			
				Glu	-	70-110mg/dL			
				Cr	-	0.60-1.30mg/dL			
				BUN	-	4-20mg/dL			
AST	-	0-37U/L							
				ALT	-	0-41U/L			
				Bil Total	-	0.25-1.0mg/dL			

Continuación Cuadro de Resultados 2.

No. de pabellón	No. historia clínica	Iniciales	Otras enfermedades	Exámenes de laboratorio recientes			Concentración de fenitoína		Signos o síntomas 24/10/08 a 07/11/08
				Análisis ²	Resultado	Rango	Resultado ug/mL	Rango ug/mL	
3	32182	M.C.C.	NO	Proteínas Totales	6.33	6.60-8.80g/dL	40.1	10-20	No se reportaron cambios significativos. Solamente tinea pedis. Presentó una concentración sérica de carbamazepina 0.48 (rango terapéutico de 0.4-1.2).
				Albúmina	5.02	3.50-5.20g/dL			
				Hb	15.6	12-18g/dL			
				HCT	47	37-50%			
				Leu	9700	5000-10000/mm ³			
				Glu	100	70-110mg/dL			
				Cr	0.75	0.60-1.30mg/dL			
				BUN	11.61	4-20mg/dL			
				AST	48	0-37U/L			
				ALT	37	0-41U/L			
				Bil Total	0.46	0.25-1.0mg/dL			
				Proteínas Totales	6.69	6.60-8.80g/dL			
				Albúmina	4.26	3.50-5.20g/dL			
				Hb	14	12-18g/dL			
HCT	42	37-50%							
3	25333	L.F.	NO	Leu	7500	5000-10000/mm ³	6.5	10-20	No se reportaron cambios significativos. Presentó una concentración sérica de carbamazepina 0.34 (rango terapéutico de 0.4-1.2).
				Glu	92	70-110mg/dL			
				Cr	0.86	0.60-1.30mg/dL			
				BUN	11.15	4-20mg/dL			
				AST	19	0-37U/L			
				ALT	18	0-41U/L			
				Bil Total	0.43	0.25-1.0mg/dL			

Continuación Cuadro de Resultados 2.

No. de pabellón	No. historia clínica	Iniciales	Otras enfermedades	Exámenes de laboratorio recientes			Concentración de fenitoina		Signos o síntomas 24/10/08 a 07/11/08			
				Análisis ²	Resultado	Rango	Resultado ug/mL	Rango ug/mL				
3	32204	R.N.L.		Proteínas Totales	6.47	6.60-8.80g/dL	12		No se reportaron cambios significativos.			
				Albúmina	4.34	3.50-5.20g/dL						
				Hb	14	12-18g/dL						
				HCT	42	37-50%						
				Leu	6650	5000-10000/mm ³						
				Glu	95	70-110mg/dL						
				Cr	0.86	0.60-1.30mg/dL						
				BUN	11.35	4-20mg/dL						
				AST	25	0-37U/L						
				ALT	24	0-41U/L						
				Bil Total	0.8	0.25-1.0mg/dL						
				Proteínas Totales	6.38	6.60-8.80g/dL				11.1	10-20	No se reportaron cambios significativos.
				Albúmina	4.41	3.50-5.20g/dL						
				Hb	14.3	12-18g/dL						
HCT	43	37-50%										
Leu	6950	5000-10000/mm ³										
Glu	93	70-110mg/dL										
Cr	0.96	0.60-1.30mg/dL										
BUN	14.34	4-20mg/dL										
AST	22	0-37U/L										
ALT	26	0-41U/L										
Bil Total	0.59	0.25-1.0mg/dL										
3	21737	M.I.R.	NO	Proteínas Totales	6.38	6.60-8.80g/dL	11.1	10-20	No se reportaron cambios significativos.			
				Albúmina	4.41	3.50-5.20g/dL						
				Hb	14.3	12-18g/dL						
				HCT	43	37-50%						
				Leu	6950	5000-10000/mm ³						
				Glu	93	70-110mg/dL						
				Cr	0.96	0.60-1.30mg/dL						
				BUN	14.34	4-20mg/dL						
				AST	22	0-37U/L						
				ALT	26	0-41U/L						
				Bil Total	0.59	0.25-1.0mg/dL						

Continuación Cuadro de Resultados 2.

No. de pabellón	No. de historia clínica	Iniciales	Otras enfermedades	Exámenes de Laboratorio Recientes		Concentración de Fenitoína		Signos o síntomas 24/10/08 a 07/11/08	
				Análisis ²	Resultado	Rango	Resultado ug/mL		Rango ug/mL
3	4548	J.L.	NO	Proteínas Totales	6.55	6.60-8.80g/dL	1.2	10-20	No se reportaron cambios significativos.
				Albúmina	4.65	3.50-5.20g/dL			
				Hb	13.6	12-18g/dL			
				HCT	41	37-50%			
				Leu	5600	5000-10000/mm ³			
				Glu	101	70-110mg/dL			
				Cr	0.83	0.60-1.30mg/dL			
				BUN	16.13	4-20mg/dL			
				AST	34	0-37U/L			
				ALT	33	0-41U/L			
				Bil Total	0.39	0.25-1.0mg/dL			

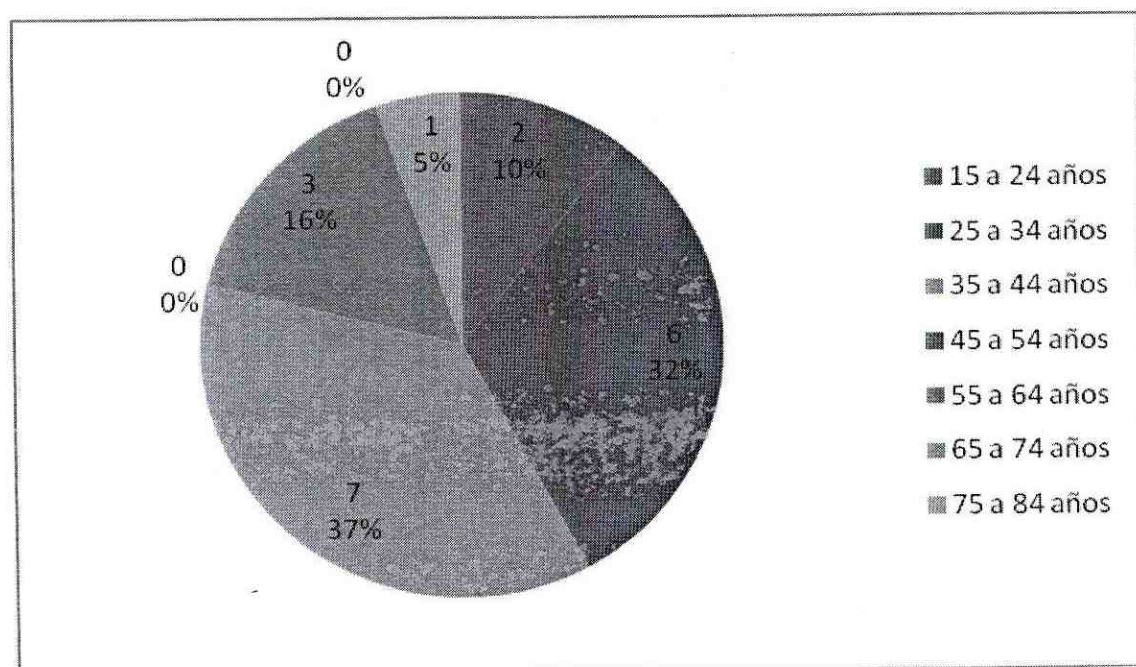
¹ Los signos y síntomas que se presentan en este cuadro son referencias del médico a cargo obtenidas en la papeleta clínica de cada paciente.

² Los significados de las siglas y abreviaturas de los exámenes son los siguientes: Hb: Hemoglobina; HCT: Hematocrito; Leu: Leucocitos; Glu: Glucosa; Cr: Creatinina; BUN: Nitrógeno de Urea; AST: Aspartato Amino Transferasa; ALT: Alanino Amino Transferasa; Bil Total: Bilirrubina Total.

Cuadro de Resultados No. 3. Datos de diagrama de segmentos de edades de los pacientes con fenitoína dentro de su terapia internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.

<i>Edades</i>	<i>No. de pacientes</i>	<i>Porcentaje de pacientes</i>
15-24	2	10
25-34	6	32
35-44	7	37
45-54	0	0
55-64	3	16
65-74	0	0
75-84	1	5
Total	19	100

Figura No. 1. Diagrama de segmentos o de pie de edades de los pacientes con fenitoína dentro de su terapia internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.



Cuadro de Resultados No. 4. Datos de diagrama de segmentos o pie del género de los pacientes con fenitoína dentro de su terapia internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.

<i>Género</i>	<i>No. pacientes</i>	<i>Porcentaje de pacientes</i>
Masculino	7	37
Femenino	12	63
Total	19	100

Figura No. 2. Diagrama de segmentos del género de los pacientes con fenitoína dentro de su terapia internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.

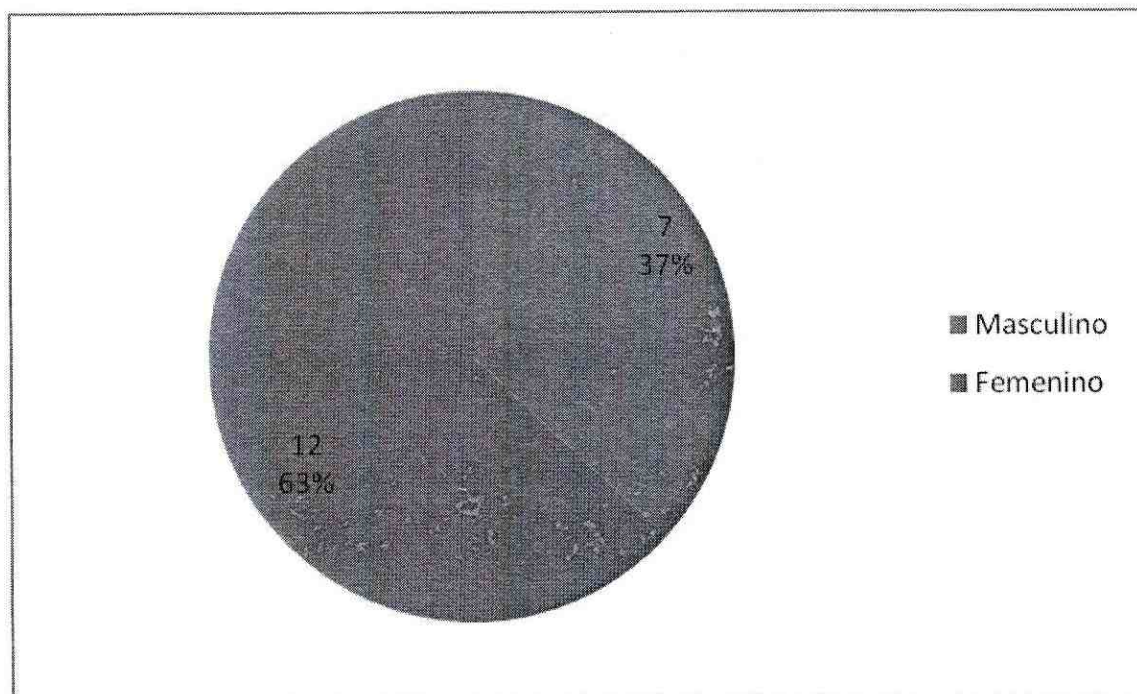
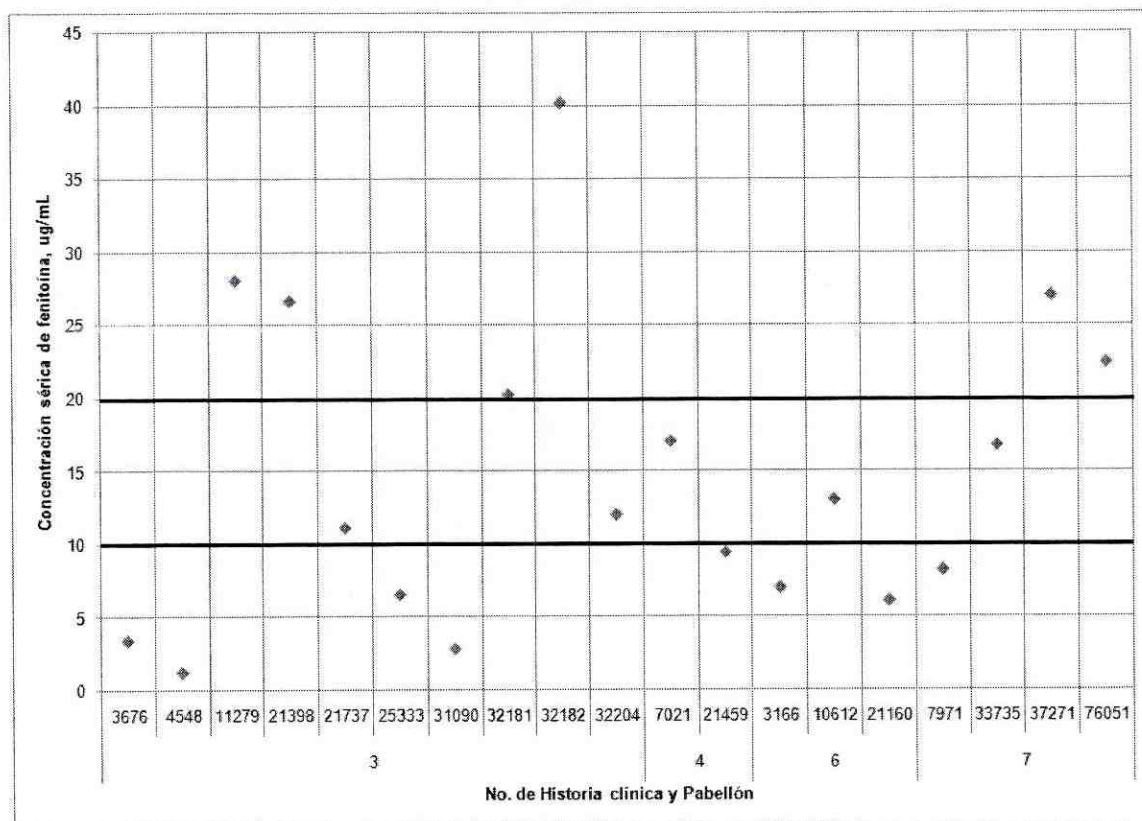


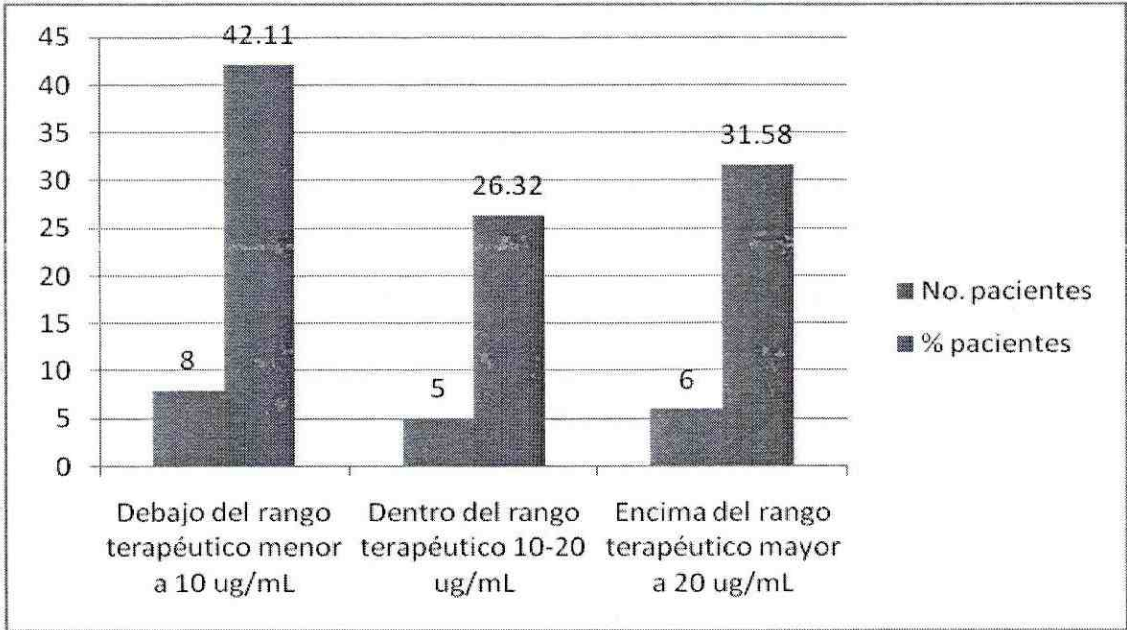
Figura No. 3. Concentraciones séricas de fenitoína en pacientes del Hospital Nacional de Salud Mental por pabellón.



Cuadro de Resultados No. 5. Número y porcentaje de pacientes dentro de distintos rangos de concentración sérica de fenitoína en el Hospital Nacional de Salud Mental.

Intervalos de concentración	No. pacientes	Porcentaje de pacientes
0 a 5 ug/mL	3	15.79
6 a 10 ug/mL	5	26.32
11 a 15 ug/mL	3	15.79
16 a 20 ug/mL	2	10.53
21 a 25 ug/mL	2	10.53
26 a 30 ug/mL	3	15.79
31 a 35 ug/mL	0	0.00
36 a 40 ug/mL	0	0.00
41 a 45 ug/mL	1	5.26
Total	19	100.00

Figura No. 4. Diagrama de barras de número y porcentaje de pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental con concentraciones séricas de fenitoína debajo, dentro y encima del rango terapéutico.



Cuadro de Resultados No. 6. Datos específicos de tratamiento actual de pacientes con fenitoína internados en el Hospital Nacional de Salud Mental sobre interacciones medicamentosas.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual				Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico	
76051	A.C.	M	38	21/09/2008	Fenitoína	200mg PO, BID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Ácido Valproico, Ibuprofeno y Tioridazina.
				26/09/2008	Acido Valproico	500mg PO, HS	Anticonvulsivo	Interacción moderada con fenitoína. Mecanismos involucrados: 1. El ácido valproico desplaza a la fenitoína de los sitios de unión a las proteínas. 2. El ácido valproico puede inhibir el metabolismo hepático de fenitoína. 3. La fenitoína puede estimular el metabolismo hepático de ácido valproico.
				12/09/2008	Tioridazina	100mg PO HS	Antipsicótico derivado de Fenotiazina	La interacción entre fenitoína y tioridazina es infrecuente, pero puede aumentar o disminuir la concentración sérica de fenitoína. No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.
				05/11/2008	Ibuprofeno	100mg PO, TIDx3d	AINE	Ibuprofeno puede causar un desplazamiento significativo tanto de fenitoína como de ácido valproico del sitio de unión con albumina. Este tipo de interacción está ausente en pacientes urémicos.
				05/11/2008	Penicilina Procaína	800,000UI QDx4d	Antibiótico penicilínico	No hay reportada interacción contraindicada, severa ni moderada.

Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual					Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico		
37271	D.F.	M	45	09/10/2008	Tioridazina	100mg PO, BID	Antipsicótico derivado de Fenotiazina	La interacción entre fenitoína y tioridazina es infrecuente, pero puede aumentar o disminuir la concentración sérica de fenitoína. No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.	
				09/10/2008	Fenitoína	100mg PO, TID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Tioridazina y Ácido Valproico.	
				21/10/2008	Lanzoprazol	30mg PO, QD	Inhibidor específico de la bomba de protones H+/K+-ATPasa dependiente de la célula parietal gástrica.	No hay reportada interacción contraindicada, severa ni moderada.	
7971	M.X.X.	M	65	21/10/2008	Acido Valproico	500mg PO, TID	Anticonvulsivo	Interacción moderada con fenitoína. Mecanismos involucrados: 1. El ácido valproico desplaza a la fenitoína de los sitios de unión a las proteínas. 2. El ácido valproico puede inhibir el metabolismo hepático de fenitoína. 3. La fenitoína puede estimular el metabolismo hepático de ácido valproico.	
				08/09/2008	Fenitoína	300mg PO HS	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	No hay interacciones medicamentosas pues tiene monoterapia.	

Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual				Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico	
33735	H.G.	M	22	19/09/2008	Carbamazepina	200mg PO TID	Anticonvulsivante derivado tricíclico del iminostilbeno	Múltiples estudios sugieren que las concentraciones de fenitoína pueden verse incrementadas con la coadministración de carbamazepina.
				19/09/2008	Fenitoína	100mg PO TID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con carbamazepina.
3166	M.Q.	F	60	08/07/2006	Clorpromazina	50mg PO, HS	Antipsicótico derivado de Fenotiazina	Puede ser posible que fenitoína disminuya la concentración de clorpromazina.
				23/01/2007	Fenitoína	100mg PO BID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Clorpromazina.
10612	R.C.	F	45	24/03/2008	Acido Valproico	500mg TID	Anticonvulsivo	Interacción moderada con fenitoína. Mecanismos involucrados: 1. El ácido valproico desplaza a la fenitoína de los sitios de unión a las proteínas. 2. El ácido valproico puede inhibir el metabolismo hepático de fenitoína. 3. La fenitoína puede estimular el metabolismo hepático de ácido valproico.
				04/03/2008	Fenitoína	100mg PO TID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Ácido Valproico y Diazepam.

Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual				Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico	
10612	R.C.	F	45	25/07/2008	Diazepam	20mg PO HS	Ansiolítico, miorrelajante, anticonvulsivante y sedante derivado de la 1,4-benzodiazepina	Los niveles séricos de fenitoína pueden ser disminuidos por diazepam.
21160	M.H.	M	79	21/05/2008	Fenitoína	100mg PO AM	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Tioridazina.
				28/05/2008	Tioridazina	100mg PO HS	Antipsicótico derivado de Fenotiazina	La interacción entre fenitoína y tioridazina es infrecuente, pero puede aumentar o disminuir la concentración sérica de fenitoína. No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.
				06/11/2008	Hierro aminoquelado	1 tab AMx60d	Suplemento de Hierro	No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.
				11/11/2008	Fenitoína	Omitir	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	N/A
7021	C.C.	M	34	08/02/2007	Haloperidol	5mg PO, BID	Antipsicótico y neuroléptico parte de las butirofenonas	Con carbamazepina. El nivel de severidad de interacción para el haloperidol y carbamazepina es moderado. El mecanismo de acción de la interacción es que la carbamazepina induce el metabolismo hepático del haloperidol. Con fenitoína. Fenitoína disminuye la concentración de haloperidol.

Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual				
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico	Interacción medicamentosa
7021	C.C.	M	34	10/04/2007	Fenitoína	100mg AM, 200mg PM	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Carbamazepina, Haloperidol e Ibuprofeno.
				18/06/2007	Carbamazepina	200mg BID	Anticonvulsivante derivado tricíclico del iminostilbeno	Múltiples estudios sugieren que las concentraciones de fenitoína pueden verse incrementadas con la coadministración de carbamazepina y disminuir la efectividad de carbamazepina al disminuir concentraciones séricas.
				08/09/2008	Clordiazepóxido	12.5mg PO AM	Ansiolítico, miorrelajante, anticonvulsivante y sedante derivado de la benzodiazepina	No hay reportada interacción contraindicada, severa ni moderada.
				30/10/2008	Ibuprofeno	400mg PO TIDx5d	AINE	Ibuprofeno puede causar un desplazamiento significativo tanto de fenitoína como de ácido valproico del sitio de unión con albumina. Este tipo de interacción está ausente en pacientes urémicos.

Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual				Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico	
21459	A.L.B.	M	42	11/10/2008	Clonazepam	2mg PO TID	Ansiolítico y anticonvulsivante derivado de la benzodiazepina.	No hay reportada interacción contraindicada, severa ni moderada.
				11/10/2008	Acido Valproico	500mg PO TID	Anticonvulsivo	Interacción moderada con fenitoína. Mecanismos involucrados: 1. El ácido valproico desplaza a la fenitoína de los sitios de unión a las proteínas. 2. El ácido valproico puede inhibir el metabolismo hepático de fenitoína. 3. La fenitoína puede estimular el metabolismo hepático de ácido valproico.
				11/10/2008	Haloperidol	5mg PO TID	Antipsicótico y neuroléptico parte de las butirofenonas	Con Fenitoína. Fenitoína disminuye la concentración de haloperidol.
				19/09/2008	Clordiazepóxido	25mg PO QD	Ansiolítico, miorrelajante, anticonvulsivante y sedante derivado de la benzodiazepina.	No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.
				15/10/2008	Hierro Aminoquelado	1 tab QDx80d	Suplemento de Hierro	No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.
				30/04/2008	Fenitoína	100mg PO TID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Ácido Valproico, Haloperidol e Ibuprofeno.

Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual					Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico		
21459	A.L.B.	M	42	04/11/2008	Fenitoina	100mg PO BID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Ácido Valproico, Haloperidol e Ibuprofeno.	
				06/11/2008	Fenitoina	100mg PO HS	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Ácido Valproico, Haloperidol e Ibuprofeno.	
				08/11/2008	Ibuprofeno	400mg PO, TIDx2d	AINE	Ibuprofeno puede causar un desplazamiento significativo tanto de fenitoina como de ácido valproico del sitio de unión con albumina. Este tipo de interacción está ausente en pacientes urémicos.	
				08/11/2008	Penicilina procaina	2cc IM QDx5d	Antibiótico penicilínico	No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.	
3676	N.V.	F	45	11/11/2008	Fenitoina	Omitir	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	-	
				04/08/2008	Fenitoina	100mg PO TID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con carbamazepina, diazepam e Ibuprofeno.	
				04/08/2008	Carbamazepina	200-200-400 PO	Anticonvulsivante derivado tricíclico del iminostilbeno	Múltiples estudios sugieren que las concentraciones de fenitoina pueden verse incrementadas con la coadministración de carbamazepina.	
				06/11/2008	Penicilina procaina	1,600,000UI QDx5d	Antibiótico penicilínico	No hay reportada interacción contraindicada, severa ni moderada.	

Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual				Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico	
3676	N.V.	F	45	06/11/2008	Ibuprofeno	1 tab PO, TIDx2d	AINE	Ibuprofeno puede causar un desplazamiento significativo tanto de fenitoína como de ácido valproico del sitio de unión con albumina. Este tipo de interacción está ausente en pacientes urémicos.
				31/10/2008	Diazepam	10mg IM Stat	Ansiolítico, miorrelajante, anticonvulsivante y sedante derivado de la 1,4- benzodiazepina	Los niveles séricos de fenitoína pueden ser disminuidos por diazepam.
31090	F.X.X.	F	40	04/08/2008	Fenitoína	100mg, PO, BID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Antiácidos con calcio, Haloperidol e Ibuprofeno.
				11/11/2008	Haloperidol	2.5mg, PO, BID	Antipsicótico y neuroléptico parte de las butirofenonas	Con Fenitoína. Fenitoína disminuye la concentración de haloperidol.
				11/11/2008	Ibuprofeno	400mg, PO, TID x2d	AINE	Ibuprofeno puede causar un desplazamiento significativo tanto de fenitoína como de ácido valproico del sitio de unión con albumina. Este tipo de interacción está ausente en pacientes urémicos.
				28/11/2008	Antiácido	15mL, PO, QD x15d	Antiácido	Antiácidos con calcio tienen un nivel de severidad de interacción con fenitoína moderada. El mecanismo de acción de la interacción es que el calcio puede unirse a fenitoína, previniendo de esta manera su absorción.

Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual				Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico	
11279	A.C.	F	35	11/01/2008	Carbamazepina	400mg, PO, BID	Anticonvulsivante derivado tricíclico del iminostilbena	Con risperidona y fenitoína. Múltiples estudios sugieren que las concentraciones de fenitoína pueden verse incrementadas con la coadministración de carbamazepina.
				23/07/2008	Fenitoína	100-100-200	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Carbamazepina, Acetaminofén y posiblemente con Risperidona.
				10/08/2008	Risperidona	2mg, PO, HS	Antipsicótico, derivado benzisoxazólico, derivado estructuralmente con las butirofenonas	Con carbamazepina. El nivel de severidad de la interacción medicamentosa es moderado. El mecanismo de acción de la interacción es que la carbamazepina puede inducir el metabolismo de la risperidona vía la enzima CYP P-450-3A4. La risperidona puede inhibir el metabolismo de carbamazepina. Con fenitoína. Puede disminuir los niveles plasmáticos de risperidona.
				27/10/2008	Acetaminofén	500mg, PO, QIDx2d	Analgésico y antipirético paraaminofenólico.	Fenitoína aumenta los niveles séricos de metabolitos tóxicos de acetaminofén.
32181	M.E.S.	F	19	05/03/2008	Fenitoína	100mg, PO, TID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Interacción moderada con TMP SMX y Acetaminofén.
				05/03/2008	Hierro aminoquelado	1tab, PO, HNO	Suplemento de Hierro	No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.

Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual				Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico	
32181	M.E.S.	F	19	15/10/2008	Trimetoprim sulfametoxazol	960mg, PO, BIDx7d	Antibacterianos de la familia de los antagonistas del folato.	El nivel de severidad es moderado, por lo que se debe evaluar el riesgo del paciente y tomar acción cuando sea necesario. El mecanismo de acción es la inhibición del metabolismo hepático de las hidantoínas por el trimetoprim. Los efectos clínicos son que se puede observar un aumento en los efectos farmacológicos y efectos adversos de las hidantoínas debido a los niveles séricos elevados de las hidantoínas. No se han determinado factores de predisposición. El manejo adecuado del paciente es monitorearlo por signos de toxicidad de fenitoína. Si es posible monitorear los niveles séricos de la hidantoína y ajustar la dosis de la hidantoína cuando sea necesario. La administración concomitante de fenitoína y trimetoprim así como de fenitoína y trimetoprim-sulfametoxazol han reportado que incrementan la vida media de fenitoína por 50% y 39%, respectivamente. La administración concurrente de fenitoína con sulfametoxazol solamente produce incrementos pequeños en la vida media de fenitoína.
				15/10/2008	Acetaminofén	500mg, PO, QID PRN	Analgésico y antipirético para-aminofenólico.	Fenitoína aumenta los niveles séricos de metabolitos tóxicos de acetaminofén.

Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual				Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico	
32181	M.E.S.	F	19	31/10/2008	Acetaminofén	500mg, PO, TIDx2d	Analgésico y antipirético para-aminofenólico.	No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.
				31/10/2008	Penicilina procaina	2ccx5d IV, QD	Antibiótico penicilínico	No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.
				28/10/2008	Antidiarreico	15mL, PO, QD x1d	Antidiarreico	No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.
				05/11/2008	Penicilina procaina	2ccx5d IV, QD	Antibiótico penicilínico	No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.
21398	I.H.	F	27	13/08/2008	Fenitoína	100mg, PO, BID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Tioridazina y Carbamazepina.
				13/08/2008	Carbamazepina	400mg, PO, BID	Anticonvulsivante derivado tricíclico del iminostilbeno	Múltiples estudios sugieren que las concentraciones de fenitoína pueden verse incrementadas con la coadministración de carbamazepina.
				13/10/2008	Tioridazina	100mg, PO, BID	Antipsicótico derivado de Fenotiazina	La interacción entre fenitoína y tioridazina es infrecuente, pero puede aumentar o disminuir la concentración sérica de fenitoína. No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.
32182	M.C.C.	F	26	14/10/2008	Biperideno	2mg, PO, QDx5d	Anticolinérgico, antiparkinsoniano	No hay reportada interacción contraindicada, severa ni moderada.
				10/04/2008	Fenitoína	100-100-200	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Haloperidol, Diazepam e Ibuprofeno.
				27/10/2008	Haloperidol	5mg, IM, BID	Antipsicótico y neuroléptico parte de las butirofenonas	Con Fenitoína. Fenitoína disminuye la concentración de haloperidol.

Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual				Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico	
32182	M.C.C.	F	26	27/10/2008	Diazepam	10mg, IM, BID	Ansiofítico, miorrelajante, anticonvulsivante y sedante derivado de la 1,4-benzodiazepina	Los niveles séricos de fenitoína pueden ser disminuidos por diazepam.
				04/11/2008	Ibuprofeno	400mg, PO, TID x2d	AINE	Ibuprofeno puede causar un desplazamiento significativo tanto de fenitoína como de ácido valproico del sitio de unión con albumina. Este tipo de interacción está ausente en pacientes urémicos.
25333	L.F.	F	27	14/08/2008	Fenitoína	100mg PO, TID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Carbamazepina y Tioridazina.
				14/08/2008	Carbamazepina	400mg PO, TID	Anticonvulsivante derivado tricíclico del iminostilbeno	Múltiples estudios sugieren que las concentraciones de fenitoína pueden verse incrementadas con la coadministración de carbamazepina.
				09/09/2008	Clordiazepóxido	25mg PO, TID	Ansiofítico, miorrelajante, anticonvulsivante y sedante derivado de la benzodiazepina	No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.
				09/10/2008	Tioridazina	200mg PO, HS	Antipsicótico derivado de Fenotiazina	La interacción entre fenitoína y tioridazina es infrecuente, pero puede aumentar o disminuir la concentración sérica de fenitoína. No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.

Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual				Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico	
				25333	L.F.	F	27	
32204	R.N.L.	F	28	01/10/2008	Acetato de medroxiprogesterona	1 amp IM QD	Antiovaratorio derivado de la progesterona	No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.
				07/03/2008	Carbamazepina	200mg PO, TID	Anticonvulsivante derivado tricíclico del iminostilbeno	Múltiples estudios sugieren que las concentraciones de fenitoína pueden verse incrementadas con la coadministración de carbamazepina.
21737	M.I.R.	F	56	07/03/2008	Fenitoína	100mg PO, TID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con carbamazepina.
				17/08/2008	Haloperidol	10mg PO, BID	Antipsicótico y neuroléptico parte de las butirofenonas	Con carbamazepina. El nivel de severidad de interacción para el haloperidol y carbamazepina es moderado. El mecanismo de acción de la interacción es que la carbamazepina induce el metabolismo hepático del haloperidol. Con Fenitoína. Fenitoína disminuye la concentración de haloperidol.
				17/08/2008	Carbamazepina	200-200-400	Anticonvulsivante derivado tricíclico del iminostilbeno	Múltiples estudios sugieren que las concentraciones de fenitoína pueden verse incrementadas con la coadministración de carbamazepina.
				12/09/2008	Tioridazina	200mg PO, BID	Antipsicótico derivado de Fenotiazina	La interacción entre fenitoína y tioridazina es infrecuente, pero puede aumentar o disminuir la concentración sérica de fenitoína. No hay interacción contraindicada, severa ni moderada.

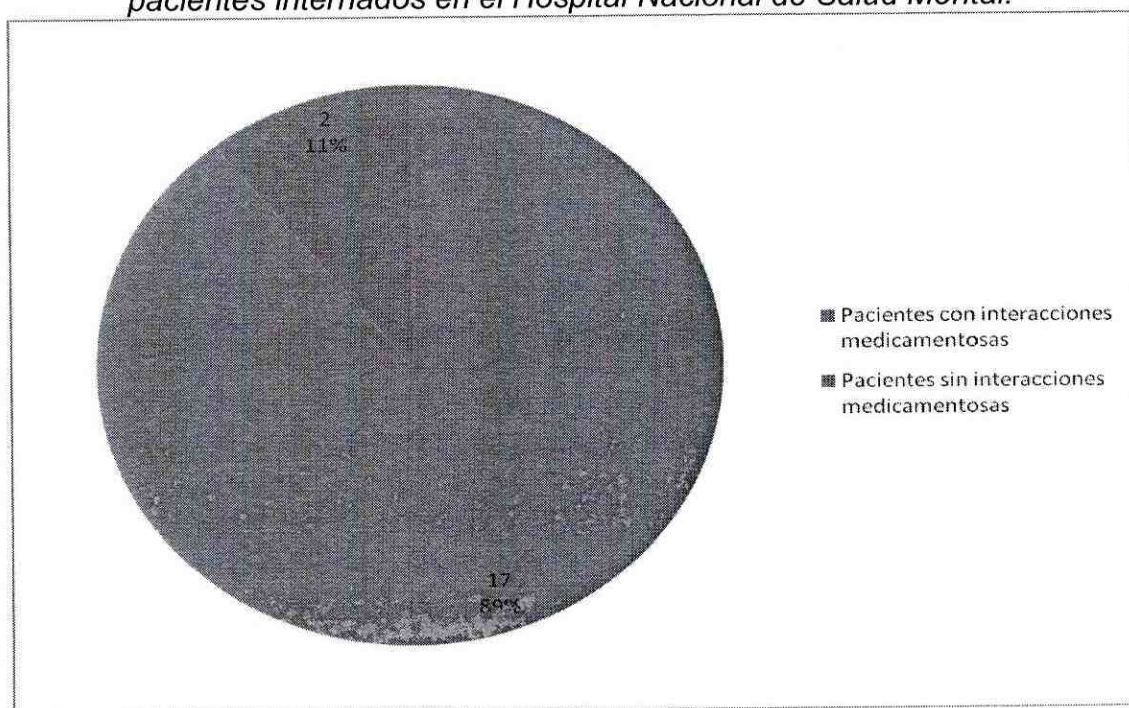
Continuación Cuadro de Resultados 6.

No. de papeleta clínica	Iniciales	Sexo	Edad	Tratamiento actual				Interacción medicamentosa
				Inicio	Medicamento	Dosis, vía y frecuencia	Grupo terapéutico	
21737	M.I.R.	F	56	17/08/2008	Fenitoína	100mg PO, TID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	Con Haloperidol, Carbamazepina y Tioridazina.
				01/10/2008	Acetato de medroxiprogesterona	10mg QD	Antiovlutorio derivado de la progesterona	
4548	J.L.	F	42	16/08/2008	Fenitoína	200mg PO, BID	Anticonvulsivante derivado de la hidantoína	No hay interacciones medicamentosas pues tiene monoterapia.

Cuadro de Resultados No. 7. Número y porcentaje con ausencia o presencia de interacciones medicamentosas en la terapia de pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.

	No. pacientes	% de pacientes
Pacientes con interacciones medicamentosas	17	89
Pacientes sin interacciones medicamentosas	2	11
Total	19	100

Figura No. 5. Diagrama de segmentos o de pie de número y porcentaje con ausencia o presencia de interacciones medicamentosas en la terapia de pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental.



VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los objetivos fundamentales de esta investigación, fueron determinar el valor de concentraciones séricas de fenitoína en pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental. Asimismo, determinar si los valores de concentración sérica de fenitoína, se encontraban dentro del rango terapéutico que es de 10-20 ug/mL en pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental y evaluar el porcentaje de pacientes que presentan una concentración sérica de fenitoína dentro del rango terapéutico de referencia.

Los pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental con fenitoína dentro de su terapia antiepiléptica, constituyeron el universo de trabajo. Se consideró la totalidad de la población para el estudio, ya que fueron 21 pacientes los que incluían fenitoína dentro de su terapia antiepiléptica. Los pacientes cumplieron con las siguientes características: estar internados en el Hospital Nacional de Salud Mental, inclusión de fenitoína dentro de su terapia antiepiléptica, por lo menos dos meses antes de esta evaluación, mujeres que no se encuentran en estado de gestación y estén dispuesta(o)s a donar una muestra de sangre para el desarrollo del estudio. La muestra de trabajo se redujo finalmente a 19 sujetos, ya que a uno de los pacientes se le suspendió la fenitoína de su terapia y otro paciente se encontraba no estuvo dispuesto a participar en el estudio.

Los pacientes que participaron en este estudio presentaban además de un tipo de epilepsia un desorden mental, dentro de los cuales se pueden mencionar retraso mental, microcefalia, síndrome de abandono, trastorno orgánico, esquizofrenia residual y verdadera (*ver cuadro de resultados 1*). Las edades de los pacientes oscilaron entre 19 y 79 años de edad, las edades de 25 a 35 años y de 35 a 45 años corresponde a los porcentajes más elevados, 32% (6 pacientes) y 37% (7 pacientes) respectivamente. Los porcentajes más bajos

corresponden a las edades más jóvenes y más ancianas, 75 a 85 años 5% (1 paciente), 15 a 25 años 10% (2 pacientes) y de 45 a 55 años 16% (3 pacientes). De estos pacientes 37% (7 pacientes) son de sexo masculino y 63% (12 pacientes) de sexo femenino (*ver cuadros de resultados 3 y 4, y figuras 1 y 2*). De la totalidad de los pacientes ninguno mostró en su historia clínica enfermedad hepática ni renal, solamente dos pacientes presentaron registro de enfermedad gástrica en su historia clínica.

La muestra de sangre de 5mL, se colectó sin anticoagulantes, la extracción se llevó a cabo por la mañana, cuando los pacientes se encontraban en ayunas. Esta sangre se analizó en el Laboratorio del Hospital Nacional de Salud Mental y se extrajo el suero para su posterior análisis en el Laboratorio del Centro de Información y Asesoría Toxicológica, Departamento de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad San Carlos de Guatemala, donde fueron evaluados los niveles séricos de fenitoína conforme al método llevado a cabo por Kabra *et. al.*, 1969, por HPLC.

De los exámenes de laboratorio, llevados a cabo por el Laboratorio del Hospital Nacional de Salud Mental se tomaron los siguientes: proteínas totales, albúmina, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, glucosa, creatinina, nitrógeno de urea, transaminasas hepáticas ALT (alanino amino transferasa) y AST (aspartato amino transferasa) y bilirrubina total (*ver cuadro de resultados 2*). Se evaluaron estos exámenes de laboratorio ya que en pacientes con alteraciones de metabolismo, unión a proteínas disminuidas, hipoalbuminemia o hiperbilirrubinemia, tienden a mostrar una elevación mayor en los niveles séricos de fenitoína. La disminución de unión a proteínas contribuye a niveles más elevados de medicamento biológicamente activo a niveles terapéuticos plasmáticos medidos. Estos pacientes pueden presentar signos de toxicidad cuando los niveles de droga están dentro del rango terapéutico.

La hemoglobina, el hematocrito y los leucocitos pueden brindar información sobre el estado general del paciente, como por ejemplo valores bajos del hematocrito y hemoglobina pueden indicar anemia o desnutrición o deficiencia en la dieta específica, entre otros y los valores altos del hematocrito pueden deberse a deshidratación y diarrea. Los leucocitos pueden indicar diferentes estados del paciente, por ejemplo un bajo número de glóbulos blancos puede deberse a una infección, enfermedades vasculares del colágeno (como el lupus eritematoso), enfermedad del hígado o el bazo entre otros, y un alto número de glóbulos blancos puede deberse a anemia, enfermedades infecciosas, enfermedad inflamatoria, entre otros.

También se determinó el nivel de glucosa, creatinina, nitrógeno de urea y las transaminasas ALT y AST y la bilirrubina, para evaluar si se encontraban dentro de los límites normales y las funciones renal y hepática. El nivel de creatinina puede estar elevado en relación con el BUN debido a una insuficiencia renal o la avanzada edad del paciente. Las transaminasas son indicadores sensibles de daño celular y los más útiles en reconocer la enfermedad hepática aguda, siendo la ALT el indicador más sensible y específico de daño hepatocelular.

Ninguno de los pacientes mostró indicios de disfunción hepática, síndrome nefrótico o insuficiencia renal, pero es importante recordar que se debe usar con precaución en este tipo de pacientes, especialmente en pacientes con síndrome nefrótico pues existe un incremento de la toxicidad de fenitoína.

Se determinó la concentración sérica de fenitoína de los pacientes y los resultados se pueden describen en el Cuadro de resultados No. 2 y en la Figura No. 3, la cual muestra un diagrama, en donde se grafican las concentraciones séricas de fenitoína en los pacientes en cada pabellón, y se puede observar los pacientes que se encuentran fuera y dentro del rango terapéutica de cada pabellón. También se pueden apreciar los resultados de forma gráfica en la

Figura No. 4 en donde se observa la cantidad y porcentaje de los pacientes dentro, sobre y debajo del rango terapéutico de fenitoína. En el Cuadro de resultados No. 5 se aprecian los rangos de valores de concentración sérica de fenitoína y el número de pacientes y porcentaje que representa de la muestra, en el cual se puede observar que las concentraciones séricas de fenitoína varían, pues no hay una tendencia marcada de estar dentro o fuera del rango terapéutico, ya sea por arriba o por abajo del mismo. Como se mencionó anteriormente, en la Figura No. 4 se muestra un diagrama de barras que presenta el porcentaje y número de pacientes dentro, sobre y debajo del rango terapéutico, en donde se obtuvo que un 42% (8 pacientes) estaban debajo del rango terapéutico, un 26% (5 pacientes) dentro del rango, y un 32% (6 pacientes) arriba del rango terapéutico. A pesar de este hallazgo, la toxicidad de fenitoína se mide en conjunto clínicamente y algunos de los pacientes pueden necesitar niveles fuera del rango terapéutico sugerido. Según Leikin, Jerrold y Paloucek 2002, el rango tóxico se considera que es de 30 a 50 ug/mL y el rango letal es mayor a 100 ug/mL. De los pacientes evaluados, solo un paciente mostró un nivel de 40.1 ug/mL, pero no se reportó en su papeleta clínica síntomas ni signos correspondientes a intoxicación de fenitoína. Otra herramienta útil para determinar intoxicación por fenitoína es la concentración de fenitoína libre, un valor mayor a 2.1 ug/mL de fenitoína libre está asociada a neurotoxicidad.

Otro de los objetivos, fue identificar en la historia clínica del paciente, si se encontraba registrado algún signo o síntoma, que coincidiera con aquellos relacionados a intoxicación por fenitoína. De esta forma, se pudo combinar la herramienta de evaluación terapéutica de drogas con la evidencia clínica descrita en las papeletas, para determinar si había un posible cuadro de intoxicación por fenitoína.

De los cinco pacientes cuya concentración sérica de fenitoína se encontró dentro del rango terapéutico, en el paciente identificado con papeleta clínica No. 10612, se reportaron recurrencias de episodios convulsivos, lo que se puede

deber a un atraso en la administración de la dosis que lleve una concentración no terapéutica de cualquiera de los agentes anticonvulsivos incluidos en su terapia. En el caso de los 8 pacientes en que la concentración sérica de fenitoína se encontraba por debajo de la dosis terapéutica, en dos pacientes (papeletas clínicas No. 21160 y 21459) se reportó que la fenitoína se había retirado lentamente debido a que presentaron síntomas y signos como alucinaciones, convulsiones, acatisia, delirios entre otros, por lo que el médico tratante decidió omitir fenitoína y sustituir por otro agente; y solo en un paciente con papeleta clínica No. 3676 se reportó que mostró recurrencia de convulsiones, lo que coincide con la baja concentración sérica de fenitoína. Por último, de los 6 pacientes que mostraron concentración de fenitoína sobre el rango terapéutico, en 3 pacientes en su papeleta clínica “se reportaron cambios significativos”. En el paciente identificado con papeleta clínica No. 37271, se reportó hipotensión leve y anorexia, lo que coincide con los niveles elevados de fenitoína. En el paciente identificado con papeleta clínica No. 32181 se reportó agresividad, hostilidad, agitación, y el médico recomendó en la papeleta clínica “vigilar por síntomas extrapiramidales” lo que indica la sospecha de un elevado nivel de fenitoína. Por último, el paciente identificado con papeleta clínica No. 11279, se reportó recurrencia de episodios convulsivos, lo que no cuadra con una concentración elevada de fenitoína.³

Se determinaron las interacciones medicamentosas en la terapia de cada paciente (*ver Cuadro de resultados 6*), y se llegó al hallazgo que 89% de los pacientes (17) tienen presencia de interacciones medicamentosas, sólo el 11% de los pacientes (2) no presentan interacciones (*ver Cuadro de resultados 7 y figura 5*). La mayoría de los pacientes tienen dentro de su terapia otro agente antiepiléptico y algún medicamento antipsicótico asociado, ya que son pacientes que tienen algún problema mental. Esto aumenta la importancia de la evaluación terapéutica de antiepilépticos, pues la mayoría de veces se utilizarán dos o más agentes.

³Información obtenida en papeletas clínicas de los pacientes.

Por lo discutido anteriormente, se procede a rechazar la hipótesis, pues existe evidencia suficiente para rechazarla, ya que el valor de la concentración sérica de fenitoína en la mayoría de los pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental, no se encuentra dentro del rango terapéutico de referencia que es de 10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y algunos también mostraron en su historia clínica signos y síntomas que corresponden a un cuadro de intoxicación por fenitoína.

También se observó que en el Hospital Nacional de Salud Mental no se tiene una guía de notificación de signos y síntomas de los cuadros de intoxicación por fenitoína, por lo que se puede pasar por alto ciertas evidencias que ayuden a identificar una intoxicación. De igual forma es importante recalcar que se debe apoyar la información de la historia clínica con los exámenes clínicos así como determinaciones de concentraciones de medicamentos, pues el uso de solo una de estas herramientas no es adecuado ni confiable.

Debido a que el comportamiento de las drogas antiepilépticas, como fenitoína, varía con respecto a su mecanismo de acción, interacciones medicamentosas, patologías presentes, propiedades farmacocinéticas y farmacodinamia de la misma en los pacientes, es importante evaluar cada caso individualmente por el médico tratante, que conoce más de cerca al paciente y la información generada en este estudio representa una herramienta para hacerlo.

En los casos en que se decida retirar la fenitoína de la terapia medicamentosa, se debe tener presente evitar la discontinuación abrupta de la droga, ya que ésta debe reducirse lentamente para evitar la precipitación de los ataques epilépticos en los pacientes. Esto sucedió en dos de los casos, en los que el médico tratante decidió retirar fenitoína de la terapia antiepiléptica, basándose en la evidencia clínica. Estos dos sujetos no se retiraron del estudio,

ya que fue después de la toma de la muestra que se retiró el medicamento lentamente.

Debido a que el comportamiento de las drogas antiepilépticas, como fenitoína, varía con respecto a su mecanismo de acción, interacciones medicamentosas, patologías presentes, propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la misma en los pacientes, es importante evaluar cada caso individualmente por el médico tratante, que conoce más de cerca al paciente y la información generada en este estudio representa una herramienta para hacerlo.

VIII. CONCLUSIONES

1. De los pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental, no todos presentaron concentración de fenitoína dentro del rango terapéutico que es de 10 a 20 ug/mL.
2. El 26.32% (5 pacientes) de los pacientes evaluados poseen niveles séricos de fenitoína dentro del rango terapéutico; el 42.11% (8 pacientes) de los pacientes evaluados poseen niveles séricos de fenitoína por debajo del rango terapéutico; 31.58% (6 pacientes) poseen niveles séricos de fenitoína por encima del rango terapéutico; y 5% (1 paciente) de los pacientes evaluados poseen niveles séricos de fenitoína en el rango tóxico (30-50 ug/mL).
3. Se identificó en las historias clínicas de 3 pacientes, signos y síntomas de posible intoxicación por fenitoína, y en 2 de estos pacientes el médico responsable disminuyó lentamente la dosis para luego omitir fenitoína de la terapia y sustituirla por otro agente anticonvulsivante.
4. Se generó información científica en la que se demuestra la importancia de la evaluación terapéutica de drogas anticonvulsivantes así como información de tipo cuantitativa y cualitativa que se podrá utilizar como una herramienta para optimizar el tratamiento anticonvulsivante actual de los pacientes evaluados.
5. Existe evidencia suficiente para rechazar la hipótesis, ya que el valor de la concentración sérica de fenitoína en la mayoría de los pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental (73.69%), no se encuentra dentro del rango terapéutico de referencia que es de 10-20 $\mu\text{g/mL}$ y algunos también mostraron en su historia clínica signos y síntomas que corresponden a un cuadro de intoxicación por fenitoína.

6. Se determinó que de la totalidad de los pacientes evaluados un 89% (17 pacientes) presentan medicamentos que tienen interacción medicamentosa con fenitoína y en algunos casos con otros medicamentos dentro del tratamiento y solo un 11% (2 pacientes) no presentan interacciones al poseer monoterapia con fenitoína, por lo que se debe evaluar cada caso individualmente de acuerdo a la información generada.

IX. RECOMENDACIONES

1. Desarrollo de boletines o tarjetas informativas para el personal de enfermería sobre los signos y síntomas más frecuentes en el cuadro de intoxicación por fenitoína para que se puedan identificar y reportar con mayor facilidad como la evidencia temprana de una intoxicación y pueda ser manejada a la brevedad posible y adecuadamente.
2. Desarrollo de actividades de formación que enfatizan al personal de enfermería la importancia que tiene el reportar y registrar cualquier cambio que sea indicio de una intoxicación por medicamentos, especialmente en pacientes con terapia antiepiléptica y politerapia, así como el cumplimiento con el horario y régimen de dosificación del paciente.
3. Elaboración de capacitaciones diversas para el personal de la salud sobre las interacciones medicamentosas y las reacciones adversas más comunes de los medicamentos, para que sean evitadas al máximo.
4. Realización de la evaluación terapéutica de drogas antiepilépticas solamente en los casos que sea necesario e indicado, después de iniciar el tratamiento, después del cambio de dosis, después de la adición o retiro de un anticonvulsivante, si hay recurrencia o aumento en actividad convulsiva y si ocurren signos de toxicidad. Esto se apoyará de la evidencia clínica e historial del paciente.
5. Evaluación de las posibles interacciones medicamentosas al indicar un nuevo medicamento por parte de los médicos y químicos farmacéuticos, cual sea su grupo terapéutico, debido a la gran cantidad de interacciones medicamentosas que se presentan con los anticonvulsivantes en general.

6. Desarrollo de exámenes de laboratorio en pacientes crónicos al menos cada 3 meses para determinar su función renal y hepática, debido al deterioro que pueden causar los medicamentos, tanto individual como conjuntamente.
7. Búsqueda y desarrollo de otros estudios de evaluación terapéutica de antiepilépticos sobre otros agentes utilizados comúnmente en el Hospital Nacional de Salud Mental, como carbamazepina, ácido valproico y fenobarbital.
8. Implementación del uso de fichas informativas de cada agente antiepiléptico utilizado en el Hospital Nacional de Salud Mental en las cuales se brinde información sobre: reacciones adversas más comunes, signos y síntomas más comunes de sobredosis e intoxicación, dosis usual, contraindicaciones importantes, ajuste de dosis en caso de disfunción renal y hepática, precauciones, rango terapéutico de referencia, tratamiento de sobredosis o intoxicación, interacciones con exámenes de laboratorio y medicamentosas.

X. BIBLIOGRAFÍA

- Al Homrany, M.; A.A. Hamdi; y Y.M. Irshaid. 2003. «Evaluation of therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs» [en línea]. *International Journal of Clinical Pharmacologic Therapy*. 41(3):126-31. Disponible en World Wide Web: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=14695388>
- Albanes Mansilla, Claudia Ileana. 1992. *Dosificación simultánea de anticonvulsivantes por cromatografía de gases en pacientes referidos al centro de información y asistencia toxicológica*. Tesis Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala, Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Descripción: 43 págs.
- Affolter, N.; S. Krähenbühl; y R.G. Schlienger. 2003. «Appropriateness of serum level determinations of antiepileptic drugs» [en línea]. *Swiss Medical Weekly*. 133(43-44):591-7 Disponible en World Wide Web: <http://www.smw.ch/docs/pdf200x/2003/43/smw-10435.pdf>
- Babaei, A. y M.H. Eslamai. 2007. «Evaluation of therapeutic drug level monitoring of phenobarbital, phenytoin and carbamazepine in Iranian epileptic patients» [en línea]. *International Journal of Clinical Pharmacology Therapy and Toxicology*. 45(2):121-5. Disponible en World Wide Web: <http://www.medscape.com/medline/abstract/17323792>
- Bailey, D.G. et al. 1976. «The necessity of drug level monitoring in anticonvulsant drug therapy.» *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 54(6):850-8.

- Baselt, R. y R. Cravey. 1995. *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*. 4^a. ed. Foster City, CA, USA. Chemical Toxicology Institute. 875 págs.
- Brodie, M.J. *et.al.* 1991. «Antiepileptic Drug Monitoring at the Epilepsy Clinic: A Prospective Evaluation». *Epilepsia*. 32(1):89-95. Raven Press, Ltd., New York, International League Against Epilepsy.
- Díaz de Salles, Claudia, y Peter de Bran, M. 2005. « Incidencia de Trastornos Mentales en Instituciones del Sector Público de la República de Guatemala». *Grupo de Investigación Conjunta UVG-USF*. Universidad del Valle de Guatemala, Departamento de Ciencias Sociales, Maestría en Consejería Psicológica y Salud Mental, Psicodiagnóstico de Desórdenes Mentales. Disponible en World Wide Web: <http://www.coedu.usf.edu/zalaquett/cic/itm.htm>
- Green, J. 1982. «Rationale and clinical use of therapeutic drug monitoring». En *Methodology for analytical toxicology*, de Irwing Sunshine, Vol. III, Boca Ratón, Florida, CRC Press.
- Hatfield GM; *et. al.* 2004. «Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs» [en línea]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 42(11):1228-55. Disponible en World Wide Web: <http://www.medscape.com/medline/abstract?src=search&queryText=phenytoin+monitoring&src=medlinesearch&pmid=15576287%2C12665161%2C14745654%2C>

- Joyce, D. M. y C.A. Miller. 2007. *Phenytoin toxicity* [en línea]. Editores: Lance W Kreplick, John T Van De Voort, Fred Harchelroad, John D Halamka y Asim Tarabar. eMedicine Specialties, Emergency Medicine, Toxicology. Disponible en World Wide Web: <http://www.emedicine.com/emerg/TOPIC421.HTM>
- Kabra, P. *et. al.* 1982. «Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone and ethosuximide by liquid chromatography». En *Methodology for analytical toxicology*, de Irwing Sunshine y Peter Jatlow, Vol. II, Boca Ratón, Florida, CRC Press.
- Leikin, Jerrold y F. Paloucek, F. 2002. *Leikin and Paloucek's poisoning and toxicology handbook*. 3ª. ed. Hudson, Ohio, Lexi Company. 1553 págs.
- Marroquín Andreu, Sergio Estuardo. 1984. *Necesidad de la determinación de la concentración plasmática de fenobarbital para el mejor tratamiento del síndrome convulsivo: estudio prospectivo realizado en Pediatría Hospital General San Juan de Dios*. Tesis Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. 55 págs.
- Obispo Argueta, Tamara Belzabel. 2008. «Sala situacional enero a agosto de 2008 de Hospital Nacional de Salud Mental». *Departamento de Epidemiología del Hospital Nacional de Salud Mental*.
- Palma Carranza, Carlos Enrique. 1985. *Niveles séricos de anticonvulsivantes: estudio prospectivo sobre valores séricos y respuesta clínica del paciente convulsionador*. Tesis Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. 58 pp.

Porras Carrera, Oscar René. 1979. *Investigación sobre métodos de análisis químico para la determinación de difenilhidantoína en sangre humana*. Tesis Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. 58 p.p.

Sandoval, Susana Pahola. 2008. «Diagnóstico inicial de situación actual en desechos sólidos hospitalarios e impacto a la salud y ambiente Hospital Nacional de Salud Mental». *Hospital Nacional de Salud Mental, Comité de Desechos Sólidos Hospitalarios*. 20 págs.

Sweetman, S.C. 2007. *Martindale: The complete drug reference*. 35^a. ed. London, Pharmaceutical Press.

Tomson, T. 2007. «Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy» [en línea]. *The Cochrane Collaboration, Cochrane Review Abstracts*. Disponible en World Wide Web: <http://www.medscape.com/viewarticle/556770>

Vides Hernández, Herbert Orlando. 1987. *Estudio correlativo de niveles séricos y urinarios de fenobarbital en pacientes pediátricos con síndrome convulsivo: estudio transversal de 30 pacientes, realizado en la consulta externa del departamento de pediatría del hospital Roosevelt durante el período de agosto y septiembre de 1987*. Tesis Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. 59 págs.

XI. ANEXOS

Anexo A

Universidad del Valle de Guatemala
 Facultad de Ciencias y Humanidades
 Departamento de Química Farmacéutica

**BOLETA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Estudio de Tesis

“Determinación de concentraciones séricas de fenitoína en pacientes del Hospital Nacional de Salud Mental”

Boleta No.: _____

Datos del paciente

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: F ____ M ____

Yo, _____ como tutor del paciente, por el presente, consiento que se le efectúe el procedimiento de extracción de una muestra de sangre para la Evaluación Terapéutica de fenitoína, droga anticonvulsivante, incluida en su terapia antiepiléptica, con fines de este estudio de investigación.

Se me ha explicado la naturaleza y el objetivo de la misma, la cual es de beneficio para la institución y especialmente para el paciente. La extracción de la muestra de sangre no significa un riesgo para la salud del paciente. Estoy satisfecho con esas explicaciones y autorizo este procedimiento.

Guatemala, _____ de _____ de 2008

Firma del director del Hospital Nacional de Salud Mental _____

Por la presente certifico que he explicado la naturaleza, propósito, beneficios y riesgos del procedimiento propuesto, me he ofrecido a contestar cualquier pregunta y he contestado completamente todas las preguntas hechas. Creo que los tutores/encargados han comprendido completamente lo que he explicado y contestado.

Firma aclarada del investigador _____

Nota: La información y resultados generados de este estudio son confidenciales

