

Niveles séricos de difenilhidantoína

Jessie Orlich*

Benjamín Mejía*

Rafael Castillo**

Silvia Lahmann**

RESUMEN

Se determinó los niveles séricos de difenilhidantoína en 100 pacientes epilépticos, encontrándose que sólo el 26 por ciento se ubican dentro del rango terapéutico, estando 37 por ciento submedicados y 37 por ciento sobremedicados.

Estos datos hacen necesario recalcar la importancia de combinar la información de laboratorio con el juicio clínico del médico tratante, para el adecuado manejo de estos pacientes.

INTRODUCCION

La difenilhidantoína (DPH) es la droga anticonvulsiva más importante para el manejo de la epilepsia, sobre todo del tipo "grand mal" (2). La DPH, al igual que muchos otros medicamentos, se parahidroxila a nivel hepático, luego se conjuga con ácido glucurónico para ser eliminada por riñón (9). Esta vía metabólica presenta grandes variaciones individuales, ya que factores genéticos y ambientales afectan el sistema enzimático parahidroxilante (7,8).

Por eficiencia y seguridad terapéutica, conviene mantener los niveles sanguíneos de DPH dentro de un rango óptimo, que varía según el tipo de epilepsia, su severidad y variaciones individuales de cada paciente. Sin embargo, se ha establecido un rango terapéutico que cubre la mayoría de las

posibilidades observándose clara disminución en el número y severidad de las convulsiones al subir los niveles sanguíneos de DPH hasta estos valores (11).

Las personas con daño hepático metabolizan más lentamente la droga, que puede acumularse y presentar síntomas tóxicos (2,8,9). Otros factores que alteran los niveles sanguíneos del DPH son las idiosincrasias individuales, hipersensibilidad, baja tolerancia al medicamento, y deficiencias enzimáticas hereditarias (4,6,8).

No existe la menor duda de la conveniencia de evaluar periódicamente los niveles de DPH en sangre (7,10,13).

Hemos notado, sin embargo, cierta resistencia para la utilización de este recurso, por lo que consideramos importante explorar la situación en pacientes epilépticos internados en el Hospital Nacional Psiquiátrico, y así recalcar la importancia de la evaluación periódica del DPH sanguíneo en estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Se escogió al azar cien pacientes epilépticos internados en el Hospital Nacional Psiquiátrico, bajo terapéutica con difenilhidantoína, ochenta y nueve con dosis de 300 mg/día, cuatro con 200 mg/día y siete con 100 mg/día. Para los efectos de este estudio, no se evaluó el estado clínico de los

* Laboratorio Clínico Hospital Nacional Psiquiátrico.

** Laboratorio de Radioinmunología e Investigación Hormonal, Hospital Calderón Guardia.

pacientes, su edad, sexo ni otros datos clínicos o de laboratorio.

Dado que el DPH tiene una vida media de 22 ± 9 horas (10,13), no es necesario estandarizar la hora de la toma de la muestra.

Se efectuó la determinación del DPH mediante la técnica de radioinmunoensayo, (Amersham, England) (12). Los niveles terapéuticos se ubican entre 40 y 80 μ moles/l.

RESULTADOS Y DISCUSION

La tabla 1 muestra la distribución de los niveles de DPH. Los siete pacientes con dosis de 100 mg/día, y dos de los cuatro con 200 mg/día, presentaron niveles subóptimos. Los otros dos con 200 mg/día tuvieron niveles terapéuticos. Los pacientes restantes, con 300 mg/día, se ubicaron en las tres categorías señaladas en la tabla.

En dos pacientes con 300 mg/día, no se detectó la droga en sangre, lo que sugiere que los pacientes no estaban ingiriendo el DPH prescrito o que presentaban serios problemas metabólicos o de absorción. Ambas situaciones ameritan estudios exhaustivos, y hubieran pasado desapercibidos a no ser por la determinación sanguínea efectuada. Esto se ha documentado en la literatura (7,9,10,13).

Los síntomas tóxicos se presentan a partir de 100 μ moles/l (8). En el presente estudio, el nivel superior máximo fue de 109

μ moles/l, que muestra un grado de intoxicación de alto riesgo.

Es alarmante observar la proporción de pacientes sobremedicados que se encontró (37 por ciento), lo que comprueba la necesidad de efectuar esta prueba en forma regular.

Es bien sabido que en la sobredosis crónica aumenta, en forma extraordinaria, la capacidad parahidroxilante a nivel del hepatocito (8) lo que aparentemente ha protegido a estos pacientes. Pero dada la sintomatología propia del paciente psiquiátrico, es posible que síntomas de intoxicación por DPH como letargo, nistagmus, atoxia, confusión, somnolencia, inhabilidad para concentrarse y desorientación (8) pasen desapercibidos o se atribuyan a otras causas diferentes a intoxicación por DPH (1,13). Otros síntomas no se relacionan con la dosis, se dan cuando los niveles sanguíneos se ubican dentro del rango terapéutico y desaparecen sólo descontinuoando la droga (6).

Definitivamente hay una correlación entre la dosis administrada, los efectos terapéuticos, tóxicos y los niveles plasmáticos, relación evidente y reproducible en cada individuo y que es relativamente estable para cada persona (7). Se recomienda establecer el nivel terapéutico basal individual, determinando el DPH sanguíneo una vez que se estabiliza el tratamiento, a los 5-10 días (7). Debe determinarse, posteriormente, si hay cambios en la dosis, en la frecuencia de las convulsiones, cuando aparezca cualquier síntoma de intoxicación, si se administran otros medicamentos que puedan afectar el metabolismo del DPH o por enfermedad hepática o renal (4,5,6,7,10,13). Finalmente, en pacientes controlados, es conveniente obtener dos o tres controles anuales, aún en ausencia de convulsiones o síntomas de toxicidad (7,10,13).

Los cambios hormonales del adolescente obligan a controlar a estos pacientes más frecuentemente (10), lo mismo que si se usa terapia combinada del DPH y antiácidos (3).

Si el DPH se administra por vía intramuscular, es fundamental el control sanguíneo, ya que se sabe que la absorción por esta vía es errática y generalmente se obtienen valores más bajos (7).

Los mejores resultados terapéuticos se logran combinando el juicio clínico con la

Tabla 1
Distribución de los niveles séricos de DPH en 100 pacientes internados en el Hospital Nacional Psiquiátrico

RANGO (μ moles/l DPH)	Nº PACIENTES
TOTAL	100
Subóptimo: 0 - 39	37
Terapéutico (óptimo): 40 - 79	26
Tóxico (80 y más)	37
80 - 119	22
120 - 159	10
160 y más	5

información del laboratorio. De esta forma, se controlan más del 50 por ciento de los epilépticos, y se detectan frecuentemente las causas del fallo terapéutico, la principal de las cuales es la falta de regularidad en la ingesta de medicamento (7).

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Gary Arce, por su ayuda en la selección de pacientes con terapéutica del DPH.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aanderaud S., Strandjord E. Hypothyroidism induced by antiepileptic therapy *Acta Neurol Scand.* 1980; 61(5): 330-332.
- 2.- Ferry D.G., Ferry D., McQueen E.G., Blood level estimation in Phenytoin treatment of epilepsy. *N.Z. Med. J.* 1975; 81: 3-6.
- 3.- Garnett W.R., Carter B.L., Pellock J.M. Effect of Calcium and Antiacids on Phenytoin Bioavailability. *Arch. Neurol.* 1979; (7): 467.
- 4.- Haruda F. Phenytoin hypersensitivity: 38 cases. *Neurology* 1979; 29 (11): 1480-1485.
- 5.- Hooper W.D., Sutherland J.M., Bochmer F., Tyrer J.K., Eadie M.J. The effect of certain drugs on the Plasma Protein Binding of Phenytoin *Aust N.Z.J. Med* 1973; 3: 377-381.
- 6.- Josephs S.H., Rotheman S.J., Buckley R.H. Phenytoin hypersensitivity. *J. Aller Clin Immunol* 1980; 66 (2): 166-172.
- 7.- Kutt H., Penry J.K., Usefulness of Blood Levels of Antiepileptic Drugs. *Arch Neurol* 1974; 31 (5): 283-288.
- 8.- Kutt H., Winters W., Kokenge R., McDowell F. Diphenylhydantoin metabolism, blood levels and toxicity. *Arch Neurol* 1964; 11 (12): 642-648.
- 9.- Kutt H., Winters W., Scherman R., McDowell F., DPH and Phenobarbital toxicity *Arch Neurol* 1964; 11 (12): 649-656.
- 10.- Levine I Getting to know the epilepsies. *Patient care* 1977; 11 (8): 1-20.
- 11.- Hund L. Anticonvulsant effect of DPH relative to plasma levels. *Arch Neurol* 1974; 31 (11): 289-194.
- 12.- Tigelaar R.E., Rapport II R.L., Inman J.K., Kirpferberg H.J. A radioimmunoassay for DPH *Clin Chem Acta* 1973; 43: 231-241.
- 13.- Wilder B.J. Perchalski R.J. How Assay methods can guide drug therapy for epileptic patients. *Modern Medicine* July 1, 1975; 68-71.