

Fenitoína: intoxicación paradójica; descripción de 4 casos

I. PEDREIRA VÁZQUEZ, M. OUTEDA MACÍAS, I. MARTÍN HERRANZ

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña

Resumen

Introducción: La sobredosificación con fenitoína origina una amplia variedad de signos y síntomas: ataxia, *nistagmus*, pérdida de la consciencia. Ocasionalmente se puede observar un incremento de la frecuencia de las convulsiones en pacientes con niveles séricos elevados de fenitoína y sin evidencia de síntomas habituales de sobredosificación: intoxicación paradójica.

Objetivo: Estudio de la frecuencia de la intoxicación paradójica de fenitoína y análisis de la situación clínica del paciente.

Pacientes y método: Estudio prospectivo del 100% de los pacientes monitorizados por el Servicio de Farmacia durante el periodo agosto-diciembre de 1998, con niveles séricos de fenitoína superiores al rango terapéutico y que presentaban convulsiones. La determinación analítica de las muestras se realizó mediante el análisis de inmunofluorescencia polarizada. De cada paciente se siguió su evolución a través de su ficha farmacoterapéutica e historia clínica.

Resultados: El número de pacientes fue 1.706, 124 con niveles séricos superiores al rango terapéutico, de los cuales 3 hombres y 1 mujer, con un rango de edades entre 17 y 73 años, diagnosticados de epilepsia, en tratamiento crónico con fenitoína, acudieron a Urgencias por presentar cuadros convulsivos. Se solicita la determinación de niveles séricos de fenitoína por sospecha de incumplimiento terapéutico o infradosificación. En los 4 casos se suspendió la fenitoína hasta alcanzar niveles dentro de rango terapéutico; reiniciándose con pautas posológicas ajustadas a los niveles plasmáticos.

Conclusiones: La intoxicación paradójica nos puede inducir a errores, por ello debemos descartar esta posibilidad en pacientes con exacerbación de crisis epilépticas a tratamiento con fenitoína.

Palabras clave: Fenitoína. Intoxicación paradójica. Convulsiones. Sobredosificación. Farmacocinética. Efectos adversos.

Summary

Introduction: Phenytoin overdosing results in a wide variety of signs and symptoms – ataxia, *nistagmus*, loss of consciousness. On occasions increased frequency of seizures may be seen in patients with high phenytoin serum levels and no evidence of standard toxicity symptoms – paradoxical toxicity.

Objective: To study the frequency of phenytoin paradoxical toxicity, and to analyze patients' clinical status.

Patients and method: Prospective study of 100% of patients monitored by the Pharmacy Department during August-December, 1998 and who had phenytoin serum levels above therapeutic range and seizures. Laboratory determinations in samples was performed by polarized immunofluorescence analysis. The outcome of each patient was monitored through their pharmacotherapeutic record and clinical history.

Results: The number of patients was 1706; 124 of which had serum levels above the therapeutic range. Out of this group, 3 males and 1 female, with ages ranging from 17 to 73, a diagnosis of epilepsy, and chronic therapy using phenytoin, come to our Emergency Department because of convulsions. Serum levels of phenytoin were ordered due to suspected lack of compliance or underdosing. In all 4 patients phenytoin was discontinued until the therapeutic range was reached, to be then reset with plasma level-adjusted dosages.

Conclusions: Paradoxical toxicity may lead to errors, and therefore we should rule out such possibility in patients with exacerbated epilepsy undergoing treatment with phenytoin.

Key words: Phenytoin. Paradoxical toxicity. Convulsions. Overdosing. Pharmacokinetics. Adverse effects.

Recibido: 28-02-2003
Aceptado: 06-05-2003

Correspondencia: Isaura Pedreira Vázquez. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. As Xubias de Arriba, 84. 15006 A Coruña. e-mail: isaura@canalejo.org

INTRODUCCIÓN

La fenitoína, desde su introducción en la terapéutica anticonvulsivante en 1937 por Putnam y Merrit, constituye la primera línea de tratamiento de las crisis parciales y generalizadas tónico-clónicas, sola o en asociación con otros antiépilépticos.

Su absorción es lenta y variable, alcanzando el pico de concentración plasmática entre las 4 y 12 horas; se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, por lo que puede sufrir un desplazamiento competitivo por otros fármacos; se metaboliza principalmente en el hígado por el sistema oxidativo de la citocromo P450 y se elimina con la orina en forma de metabolitos conjugados con ácido glucurónico (60-70%) y en forma inalterada, menos del 5%.

Presenta una cinética de eliminación dosis-dependiente ya que existen procesos saturables a nivel del metabolismo, en la hidroxilación hepática; esto implica que pacientes con dosis estándar de fenitoína puedan estar infra- o sobredosificados, así pequeñas variaciones en la dosis pueden provocar un aumento de la concentración plasmática de fenitoína (nunca proporcional por presentar una farmacocinética no lineal) o incluso una disminución de la misma.

En el perfil de efectos adversos de fenitoína destaca la toxicidad dosis-dependiente que se suele desarrollar cuando la concentración plasmática de fenitoína es superior a 20 µg/ml. El nistagmo es el primer síntoma en aparecer, mientras que ataxia y alteraciones de la consciencia se manifiestan con niveles superiores a 30 µg/ml y 40 µg/ml, respectivamente.

Una complicación seria, pero poco frecuente y descrita, del tratamiento crónico con fenitoína, consiste en la exacerbación de las convulsiones con niveles plasmáticos de fenitoína elevados, sin evidencia de síntomas habituales de sobredosificación, se conoce como "intoxicación paradójica" (1-3).

Esta manifestación puede llevar a confusión con relativa facilidad, ya que el cuadro clínico inicial puede ser sugerente de infradosificación, falta de adherencia al tratamiento o ineficacia del anticonvulsivante.

El objetivo de este trabajo es analizar la incidencia de "intoxicación paradójica" en el ámbito actual de una unidad de monitorización clínica del Servicio de Farmacia, las circunstancias bajo las cuales se puede presentar y las manifestaciones clínicas más relevantes que la acompañan.

El Servicio de Farmacia realiza la monitorización terapéutica de fenitoína de un área sanitaria de 500.000 habitantes, a través de la determinación de los niveles plasmáticos de muestras procedentes de pacientes ambulantes, hospitalizados y del Servicio de Urgencias.

Se realiza el ajuste y seguimiento de la posología según la situación clínica y los parámetros fisiopatológicos del paciente, niveles plasmáticos de fenitoína y aplicación de la cinética de Michaelis-Menten.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realiza un estudio prospectivo del 100% de los pacientes monitorizados por el Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo de A

Coruña durante el periodo agosto-diciembre 1998, cuyos niveles séricos de fenitoína eran superiores al rango terapéutico (fenitoína total: 10-20 µg/ml y fenitoína libre: 1-2 µg/ml), y presentaban un cuadro convulsivo.

Se analizan las manifestaciones clínicas de los pacientes intoxicados a través del contacto directo con el médico y/o el propio paciente, y se siguen sus evoluciones mediante la ficha farmacoterapéutica e historia clínica, recogiendo los siguientes datos: demográficos, diagnóstico, pauta posológica, tratamiento concomitante, analíticas /EEG, manifestaciones clínicas, tratamiento de la intoxicación, seguimiento y evolución.

Las concentraciones plasmáticas de fenitoína total y libre fueron determinadas mediante el análisis de inmunofluorescencia polarizada (FPIA). La fenitoína total con el analizador ASXYM-ABBOT (*Abbot Laboratories, Abbot Park, IL, EE.UU.*); los coeficientes de variación de los dos controles de calidad de fenitoína (*Bio-Rad, Anaheim, CA, EE.UU.*) fueron 0,92 (7,6 mg/l) y 1,31 % (26,0 mg/l), respectivamente. La fenitoína libre con el analizador TDX-FLX (*Abbot Laboratories, Irwing, TX, EE.UU.*); los coeficientes de variación para la fenitoína libre fueron 2,6 (1,5 mg/l) y 1,3% (3,5 mg/l), respectivamente. Previamente se realiza la separación de la fenitoína libre y unida mediante ultrafiltración con Amicon MPS-1 *micropartition* usando YMT membranas ultrafiltración (*Amicon Division, WR, Grace and Co., Danvers, MA, EE.UU.*).

RESULTADOS

El total de pacientes monitorizados durante el periodo de estudio fue de 1.706, con motivo del inicio del tratamiento antiepiléptico o bien para el seguimiento de la monoterapia o politerapia con fenitoína. De estos pacientes, 124 (7,27%) presentaron niveles plasmáticos superiores al rango terapéutico. La dosis media de mantenimiento era inferior o igual a 5 mg/kg/día.

Cuatro pacientes (3 hombres y 1 mujer) de edad media 55 años (SD 22), diagnosticados de epilepsia, en tratamiento con fenitoína en monoterapia, acudieron al Servicio de Urgencias por presentar un cuadro convulsivo, solicitando monitorización de niveles plasmáticos de fenitoína por sospecha de incumplimiento terapéutico o infradosificación.

Los cuatro pacientes presentaban una adherencia al tratamiento adecuada y las dosis administradas estaban dentro de las recomendadas según el peso corporal (dosis de fenitoína 4,36 mg/kg (SD 0,83), pasando del Servicio de Urgencias a una Unidad de Hospitalización con el diagnóstico de cuadro convulsivo; el único factor que parece correlacionarse con la exacerbación de las crisis era los valores de concentración plasmática de fenitoína superiores al rango terapéutico, con un valor medio de 37,08 µg/ml (SD 8,77). En la tabla I se recogen los datos farmacoterapéuticos e historia clínica de los pacientes.

Tabla I. Datos farmacoterapéuticos e historia clínica de los pacientes

PAC	Tipo de epilepsia	Dosis fenitoína (mg/kg/día)	Nivel plasmático Ctotal/Clibre (µg/ml)	Manifestación clínica/EEG	Análítica	Trat. intoxicac.	Duración ingreso	Dosis fenitoína al alta (mg/kg/día)
1	Tónico-clónicas	3,75	31,85 // 3,2	Convulsión	↑glucosa	Suspender fenitoína 48 h	72 h	3,125
2	Tónico-clónicas	4,41	30 // 3,3	Convulsión	↑glucosa	Suspender fenitoína 48 h	48 h	2,94
3	Tónicas	5,71	52,03 // 6,01	Convulsión Ataxia Nistagmo Disartria	↑glucosa	Suspender fenitoína 48 h + diazepam	72 h	2,85
4	Tónicas	3,57	34,45 // 3,35	Convulsión	↑glucosa	Suspender fenitoína	72 h	2,55

Descripción de los cuatro casos

Paciente 1

Hombre de 73 años y 100 kg de peso con crisis comiciales secundarias a un ACV en junio de 1995. Acude al Servicio de Urgencias al presentar un cuadro de confusión tónico-clónica. El único dato analítico anormal era la elevación de glucosa. La dosis de fenitoína al ingreso era de 3,75 mg/kg/día y los niveles plasmáticos de fenitoína fueron de 31,85 µg/ml, por lo que el paciente tuvo que ser ingresado en una Unidad de Hospitalización para su seguimiento, control y ajuste de dosis, permaneciendo en dicha Unidad 72 horas. El paciente durante este periodo permaneció estable y sin crisis; la fenitoína se mantuvo suspendida durante 48 horas hasta alcanzar niveles dentro de rango terapéutico, reiniciándose con una dosis de 3,125 mg/kg/día, con la que fue dado de alta. Fue controlado por el Servicio de Farmacia a los 10 días y posteriormente a los 2-3 meses, obteniéndose valores dentro del rango terapéutico, sin presentar crisis ni otras alteraciones analíticas.

Paciente 2

Hombre de 65 años y 95 kg de peso con crisis comiciales secundarias a un ACV en marzo de 1998; acude al Servicio de Urgencias al presentar una crisis convulsiva tónico-clónica, con movimiento de ambas extremidades superiores, mordedura de lengua, no relajación de esfínteres y pérdida de conocimiento de unos 3-5 minutos. La analítica fue normal salvo un aumento de glucosa. La dosis de fenitoína al ingreso era de 4,41 mg/kg/día y los niveles plasmáticos de fenitoína obtenidos fueron de 30 µg/ml. Durante su ingreso en una Unidad de Hospitalización, se suspendió la fenitoína durante 48 h hasta alcanzar niveles dentro de rango terapéutico, manteniéndose estable y sin crisis; fue dado de alta tras las 48 h con una dosis de fenitoína de 2,94 mg/kg/día y posteriormente citado por el Servicio de Farmacia a los 10 días y a los 2-3 meses, para el seguimiento de su pauta posológica y su evolución clínica, encontrando al paciente con niveles dentro de rango terapéutico y sin sintomatología.

Paciente 3

Hombre de 17 años y 70 kg de peso que acude al Servicio de Urgencias por presentar crisis tónicas y síntomas neurológicos: nistagmo, ataxia, disartria, voz nasal e imposibilidad para la dorsiflexión de pies y manos. La analítica fue normal salvo un aumento de glucosa. Los niveles plasmáticos determinados fueron de 52,03 µg/ml (dosis de fenitoína de 5,71 mg/kg/día). Durante su ingreso en una Unidad de Hospitalización (72 h) se suspendió la fenitoína durante 48 h y se administró diazepam, hasta la reducción de los niveles plasmáticos de fenitoína dentro del rango terapéutico; fue dado de alta con una dosis de mantenimiento de 2,85 mg/kg/día manteniéndose estable. Posteriormente fue controlado por el Servicio de Farmacia a los 10 días y después a los 2-3 meses, obteniéndose valores dentro del rango terapéutico, sin presentar crisis ni otras alteraciones analíticas.

Paciente 4

Mujer de 69 años y 85 kg de peso que acude al Servicio de Urgencias por presentar crisis tónicas con pérdida de conocimiento (diagnosticada de ACC isquémico y crisis comiciales). Los niveles plasmáticos determinados fueron de 34,45 µg/ml (dosis de fenitoína de 3,57 mg/kg/día). Se suspende la fenitoína hasta disminuir los niveles plasmáticos y alcanzar niveles terapéuticos; tras 72 h de ingreso hospitalario fue dada de alta con una dosis de fenitoína de 2,55 mg/kg/día. Fue controlado por el Servicio de Farmacia a los 10 días y posteriormente a los 2-3 meses, obteniéndose valores dentro del rango terapéutico, sin presentar crisis ni otras alteraciones analíticas.

En la tabla II se muestra el seguimiento realizado por el Servicio de Farmacia.

DISCUSIÓN

En la bibliografía está descrito que la fenitoína a concentraciones plasmáticas superiores al rango terapéutico

Tabla II. Seguimiento y control realizado por el Servicio de Farmacia

PAC	1ª revisión (10 días)	2ª revisión (2-3 meses)		Evolución
	C (µg/ml)	Dosis (mg/kg/día)	C (µg/ml)	
1	10,85	3,125	11,5	Sin crisis ni alteraciones clínicas
2	11,86	3,67	12,41	Sin crisis ni alteraciones clínicas
3	13,71	3,57	12,07	Sin crisis ni alteraciones clínicas
4	10,06	3,06	13,08	Sin crisis ni alteraciones clínicas

puede estar implicada en la exacerbación de las crisis convulsivas en pacientes epilépticos (1,2,3), actuando como un débil agente convulsivante. La incidencia con la que se produce este fenómeno conocido como "intoxicación paradójica" es desconocida, aunque en nuestra serie, se ha encontrado que un 3,22% de los pacientes con niveles plasmáticos tóxicos presentaron esta manifestación. Pocos estudios han podido determinar el mecanismo desencadenante de este efecto paradójico (4,5,6); Okada y cols. (7) sugieren que puede estar mediado por una función hipomonoaminérgica del cerebro. En realidad el mecanismo aún no está claro.

El 100% de los pacientes con intoxicación paradójica no presentaba ningún tipo de alteración en la función hepática, en los niveles de albúmina sérica, en el EEG ni otra evidencia clínica aparente, salvo una elevación de los niveles de glucosa. Ninguno de ellos presentaba antecedentes de diabetes mellitus, siendo los niveles de glucosa en sangre normales en controles analíticos previos a la "intoxicación paradójica". Es conocido que la fenitoína puede inducir hiperglucemia por un mecanismo relacionado con la liberación de insulina, tal como demuestra los estudios realizados "in vitro" por Rubeaan (8). Las cifras de glucosa en sangre se normalizaron con la disminución de los niveles plasmáticos de fenitoína, pudiendo considerarse un efecto tóxico concentración-dependiente.

Debido a la ausencia de datos clínicos de intoxicación, la determinación de la concentración plasmática de fenitoína proporciona una buena correlación del efecto farmacológico (9,10). Según los datos recogidos pudimos comprobar que la proporción de fenitoína total/fenitoína libre se mantiene prácticamente 10:1. La determinación e interpretación de las concentraciones plasmáticas de fenitoína nos permite la adecuación de dosis para cada paciente y controlar su adaptación al tratamiento farmacológico, y así conseguir la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos.

El uso de los niveles séricos para el ajuste de la pauta posológica compensa las variaciones individuales que existen a nivel de la absorción y metabolización de la fenitoína, dicho ajuste es complicado, ya que pequeños cambios en la dosis pueden producir importantes cambios en la concentración sérica, debido a su cinética de eliminación saturable, su variable semivida interindividual y su estrecho margen terapéutico (11,12). Del mismo modo, la interacción con medicamentos puede ser clínicamente relevante si la concentración sérica de fenitoína alcanza niveles tóxicos (13,14). En este estudio, ninguno de los pacientes llevaba tratamiento adicional que interaccionara con la fenitoína provocando su aumento.

En casos de intoxicación paradójica, la acción terapéutica más adecuada para la remisión de las crisis, debe ser la reducción de la dosis o la supresión del tratamiento, lo cual permitirá una caída espontánea de los niveles plasmáticos de fenitoína hasta alcanzar el rango terapéutico (15,16).

En pacientes con exacerbación de crisis epilépticas y ausencia de síntomas habituales de sobredosificación, es necesario descartar la intoxicación paradójica (aunque sea una manifestación poco frecuente) ya que nos puede inducir a error (incumplimiento terapéutico o infradosificación). Esto demuestra la importancia de una rápida valoración farmacocinética, antes de la toma de decisiones; esta actuación debería estar contemplada en los protocolos de Urgencias.

Un buen seguimiento y control periódico de los niveles plasmáticos de fenitoína establecerá la eficacia del tratamiento crónico.

Bibliografía

- Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22 (2): 75-80.
- Stilman N, Masdeu JC. Incidence of seizures with phenytoin toxicity. *Neurology* 1985; 35 (12): 1769-72.
- Osorio I, Burnstine TH, Remler B, Manon-Espaillet R, Reed RC. Phenytoin-induced seizures: a paradoxical effect at toxic concentrations in epileptic patients. *Epilepsia* 1989; 30 (2): 230-4.
- Troupin AS, Ojemann LM. Paradoxical intoxication a complication of anticonvulsant administration. *Epilepsia* 1975; 16 (5): 753-8.
- Bauer J. Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. *Acta Neurol Scand* 1996; 94 (6): 367-77.
- Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39 (1): 5-17.
- Okada M, Kawata Y, Kiryu K, Mizuno K, Wada K, Inomata H, et al. Effects of non-toxic and toxic concentrations of phenytoin on monoamines levels in rat brain. *Epilepsy Res* 1997; 28 (2): 155-63.
- Al-Rubeaan K, Ryan EA. Phenytoin-induced insulin insensitivity. *Diabet Med* 1991; 8 (10): 968-70.
- Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2002; 22 (1): 27-39.

10. Peterson GM, Khoo BH, von Witt RJ. Clinical response in epilepsy in relation to total and free serum levels of phenytoin. *Ther Drug Monit* 1991; 13 (5): 415-9.
11. Privitera M, Welty TE. Acute phenytoin toxicity followed by seizure breakthrough from a ticlopidine-phenytoin interaction. *Arch Neurol* 1996; 53 (11): 1191-2.
12. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998; 39 (Supl. 3): S2-10.
13. Zifkin B, Sherwin A, Andermann F. Phenytoin toxicity due to interaction with clobazam. *Neurology* 1991; 41 2 (Pt 1): 313-4.
14. Cadle RM, Zenon GJ 3rd, Rodriguez-Barradas MC, Hamill RJ. Fluconazole-induced symptomatic phenytoin toxicity. *Ann Pharmacother* 1994; 28 (2): 191-5.
15. Borusiak P, Bettendorf U, Karenfort M, Korn-Merker E, Boenigk HE. Seizure-inducing paradoxical reaction to antiepileptic drugs. *Brain Dev* 2000; 22 (4): 243-5.
16. Osorio I, Reed RC, Peltzer JN. Refractory idiopathic absence status epilepticus: A probable paradoxical effect of phenytoin and carbamazepine. *Epilepsia* 2000; 41 (7): 887-94.