

Interacción entre fenitoína y diversas fórmulas dietéticas artificiales para nutrición enteral

M^a. P. ORTEGA GARCÍA, E. MARTÍ-BONMATÍ, I. GIL GÓMEZ

Sección Nutrición Artificial del Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Valencia

Resumen

El objetivo de este trabajo es estudiar la interacción *in vitro* de una solución de fenitoína sódica y diferentes fórmulas dietéticas artificiales para nutrición enteral, así como con cada uno de los substratos de estas fórmulas de manera aislada. Para ello se expuso una solución de fenitoína sódica con las diferentes fórmulas para nutrición enteral durante 24 horas y a 25 °C y con los substratos puros durante 3 horas. Los resultados muestran una menor recuperación en aquellas fórmulas con mayor contenido proteico y una mayor recuperación en los preparados con fibra. Aparecen diferencias significativas entre la recuperación en el blanco y la recuperación en el preparado hiperproteico y estándar a las 1,5 horas de exposición y existe una correlación negativa significativa a tiempo 0 entre la recuperación de fenitoína y el contenido proteico de las fórmulas. En el estudio aislado de los substratos, la caseína y los ácidos grasos son los que muestran una menor recuperación de fenitoína a las 3 horas de exposición. De este estudio podemos concluir que existe una interacción *in vitro* entre las proteínas de las fórmulas dietéticas artificiales para nutrición enteral y la fenitoína, que la fibra parece tener un efecto protector sin distinción entre fibra soluble o insoluble y que los iones calcio y magnesio no interaccionan *in vitro* con la fenitoína.

Palabras claves: Fenitoína. Nutrición enteral. Interacción.

Summary

The purpose of the present work was to determine the *in vitro* interaction between sodium phenytoin and several artificial diete-

tic enteral products. Their main components were also investigated. Phenytoin was kept in contact with the enteral products during 24 hours at 25 °C. The time of exposition was of 3 hours for the substrates. The results obtained show that protein content decrease phenytoin recuperation whereas fiber allows a better release. After 1.5 hours contact, there are statistically significant differences between phenytoin value in the aqueous control with respect to hyperproteic and standard preparation. There is also a negative correlation between protein content and phenytoin recovered at 0 time. Casein and fatty acid show a significant interaction with the drug. This study demonstrates the existence of an important *in vitro* interaction between phenytoin and enteral products mediated by the protein content with little influence of calcium and magnesium.

Key words: Phenytoin. Enteral nutrition. Interaction.

INTRODUCCIÓN

La fenitoína (FEN) es un fármaco que se utiliza en el tratamiento de algunos tipos de epilepsia (crisis parciales, crisis generalizadas tónico-clónicas y crisis secundarias a neurocirugía) y también como antiarrítmico. Posee una farmacocinética no lineal, dosis dependiente y tiene un estrecho margen terapéutico (10-20 mcg/ml) (1). Por tanto, pequeños cambios en la dosis o en la biodisponibilidad pueden ocasionar cambios desproporcionados en la concentración plasmática en estado estacionario, debido a su capacidad limitada de metabolización hepática. Esto a su vez lo hace un fármaco susceptible de importantes interacciones fármaco-fármaco y fármaco-nutriente. El primer caso de interacción entre FEN y distintas fórmulas dietéticas artificiales para nutrición enteral (FDA) se describió en 1982 (2), y a pesar del tiempo transcurrido los datos existentes en la literatura no esclarecen el papel exacto que juegan las FDA, y a veces son contradictorios en cuanto a la evidencia de esta interacción (3). Estudios

Recibido: 30-11-2001

Aceptado: 14-12-2001

Correspondencia: Ezequiel Martí Bonmatí. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario. Avda/ Tres Cruces s/n. 46014. Valencia. Tel.: 96 386 29 88. Fax: 96 379 83 06. e-mail: marti_eze@gva.es

Este trabajo ha sido presentado parcialmente como póster en el VI Congreso de la "European Association of Hospital Pharmacist" (Amsterdam, 2001).

in vitro e *in vivo* han señalado que la FEN se une a la caseína (4,5), principal fuente proteica de las FDA, a los electrolitos calcio y magnesio (6,7), también incorporados en las FDA, y al material plástico de los equipos de administración (8-11). Además se ha descrito recientemente que el pH influye en la solubilidad de la FEN y puede condicionar su absorción en el tracto gastrointestinal (12,13). En el presente trabajo se estudia la interacción de FEN con distintas FDA comercializadas en nuestro país, las cuales se diferencian en su composición tanto cualitativa como cuantitativa y representan las diversas alternativas terapéuticas de que actualmente disponemos. Asimismo el estudio se ha extendido a los substratos más representativos de las FDA. Datos preliminares de este trabajo han sido presentados en el sexto congreso de la "European Association of Hospital Pharmacist" (14).

MATERIAL Y MÉTODOS

En el estudio se ha empleado una solución madre de FEN sódica (Guinama lab., lote: 012) disuelta en agua

destilada mediante la adición de NaOH 0,1 M gota a gota hasta conseguir una solución transparente (2 mg/ml; pH 10,5). La solución de FEN se añadió a cada una de las siete FDA estudiadas en proporción 1:10, por lo que la concentración final de FEN fue de 200 mcg/ml. Las características cuali y cuantitativas de las FDA estudiadas se describen en la tabla I. Como blanco se utilizó agua destilada. Las mezclas se mantuvieron en agitación constante a 25 °C, durante las 24 horas que duró el estudio. La concentración de FEN se midió a los 0, 30 minutos y 1,5, 3, 6, 12 y 24 horas por inmunoanálisis de fluorescencia polarizada (AXSYM, Abbott). Para ello, a los tiempos indicados se precipitaron las proteínas de la mezcla FEN/FDA con ácido tricloroacético al 20%, y se procedió a la lectura de la concentración de FEN en el sobrenadante (n=3). El mismo procedimiento se siguió con los substratos individualizados de las FDA. En este grupo sólo se determinó la concentración de FEN a las 3 h de añadir la solución madre a los diferentes preparados. Como substratos representativos se eligieron la dextrina-maltosa (Guinama lab., lote: 073), la caseína láctica (Guinama lab., lote: 041), lípidos MCT/LCT (Lipofundina®

Tabla I. Composición cuali y cuantitativa de las fórmulas dietéticas artificiales de nutrición enteral (FDA) empleadas en el presente estudio.

FDA	Isosource® standard	Pentaset® fibra	Novasource ®GI control	Novasource® diabet	Isosource® protein	Impact®
Grupo terapéutico	Polimérica STD	Polimérica FIBRA	Polimérica GI	Especial. Polimérica DIAB	Polimérica HPROT	Especial. Polimérica IMP
Subgrupo	Normoproteica	Con fibra	Con fibra	Para diabéticos	Hiperproteica	Inmuno-compromiso
Kcal/ 100 ml	100	100	106	93	122	100
Kcal no prot/g N	138	133	137	148	92	71
Composición ¹						
H.C	13,5	12,3	13,6	13,6	12,1	12,6
LÍPIDOS	3,3	3,9	3,3	3,5	3,3	2,6
PROTEÍNAS	3,9	4	3,9	3,7	5,4	5,5 ⁴
FIBRA	-	1,5 ²	2 ³	1,5 ³	-	-
Minerales ⁵						
CALCIO	52,4	60	51,7	58,7	45,1	75,5
MAGNESIO	20,9	20	20,7	16,3	20,5	25,5
Osmolaridad (mOsm/l)	292	250	324	342	350	296
PH	7,2	6,74	7,06	6,99	7,04	6,66
Proveedor	Novartis	Nutricia	Novartis	Novartis	Novartis	Novartis

¹g/ 100 Kcal.

²47% soluble (hidrolizado de goma guar Benefiber®), 53% insoluble (32% polisacáridos de soja, 24% goma arábiga, 13% celulosa, 13% insulina, 10% oligofruktosa, 8% almidón resistente).

³100% soluble (hidrolizado de goma guar Benefiber®).

⁴1,21 g de L-arginina libre.

⁵mg/100 ml.

MCT/LCT 20%, Baxter lab.), Goma Guar (fibra soluble; Guinama lab., lote: 018), celulosa (fibra insoluble; Guinama lab., lote: 027), cloruro cálcico (Guinama lab., lote: 023) y cloruro magnésico (Guinama lab., lote: 1.290). Con todos ellos se prepararon soluciones o suspensiones, según su solubilidad en agua, a una concentración y pH similar al de las FDA.

La recuperación de FEN se expresa como porcentaje (%) del cociente de la concentración de FEN a cada tiempo muestral, frente a la concentración teórica de FEN inicial. El análisis estadístico de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS (V.S. 9,0, 1999). La recuperación de FEN de las FDA estudiadas a los diferentes tiempos de exposición se analizó por análisis de la variancia (ANOVA) y por comparaciones múltiples con la prueba de Tamhane. Se aplicó la correlación de Spearman para el análisis de la concentración de FEN recuperada a los diferentes tiempos de exposición y los gramos de proteínas, pH y contenido en calcio y magnesio de la diferentes FDA. La concentración de FEN recuperada de cada uno de los preparados con los substratos puros se comparó con la concentración del blanco mediante la prueba t de Student. La significación estadística se fijó en el valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

El contacto de FEN con las FDA resulta en una inmediata y significativa reducción en la concentración de FEN, la cual se expresa en todas las FDA estudiadas. La interacción aumenta de forma significativa con el tiempo de exposición, aunque a las 12 horas de estar sometidas a 25 °C y agitación, la recuperación de FEN aumenta, debido probablemente a que se altera la estabilidad interna de las FDA. La recuperación media de FEN tras la exposición es del 43,4% (DE = 8%), alcanzándose la mínima a las tres horas, siendo tan sólo del 26,4% (DE=4,6%). Al final del estudio (24 horas) se produce un cierto incremento en la concentración de FEN y el porcentaje de recuperación medio se sitúa en el 32,6% (DE=7,6%). La evolución de dicha recuperación a lo largo del estudio en las diferentes FDA se observa en la figura 1.

La FDA con una menor recuperación de FEN durante todo el estudio es la de mayor contenido proteico, y corresponde a la fórmula hiperproteica HPROT. La recuperación de FEN al final del estudio es del 23,6% (DE=1%). La fórmula inmunomoduladora (IMP) es también alta en proteínas pero a expensas de un aminoácido, la L-arginina, lo cual puede explicar que presente menos retención de FEN al final del estudio (32,6% DE=0,09%). Por el contrario en las FDA con fibra la recuperación de FEN es mayor. Concretamente, la enriquecida con fibra (FIBRA) y la promocionada para ser utilizada en el paciente diabético (DIAB), son las que mayor recuperación presentan durante todo el tiempo de exposición (al final de estudio 45,4% DE=1,4% y 36,2% DE=4,6%, respectivamente). Ambas contienen 15 gramos de fibra/l,

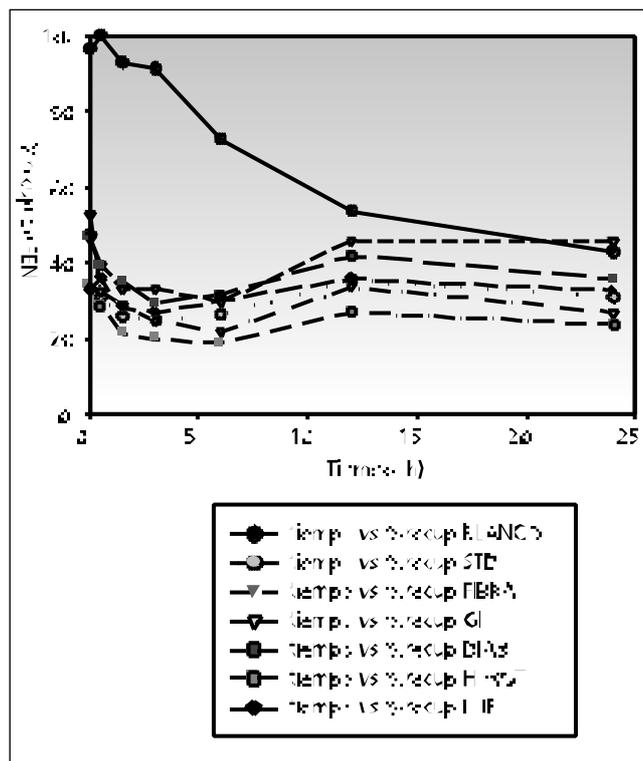


Fig. 1.- Porcentaje de recuperación (%recup) de FEN en las diferentes FDA en 24 horas.

aunque la fórmula FIBRA contiene una mezcla de fibras insolubles y solubles, a diferencia de la GI (para control de trastornos gastrointestinales diarreicos) y la DIAB que sólo tiene fibras solubles. La tabla II muestra las concentraciones y % de recuperación de FEN para las diferentes FDA estudiadas en cada tiempo de muestreo.

Solamente existen diferencias significativas a la hora y media de exposición entre la recuperación del blanco y de la fórmula estándar STD ($p=0,016$) y del blanco y de la fórmula hiperproteica HPROT ($p=0,016$).

La correlación entre la recuperación de FEN de los diferentes preparados en los diferentes tiempos de estudio y los gramos de proteína, mEq de calcio y magnesio y pH fue significativa para el contenido proteico y la recuperación de FEN a tiempo 0 (ρ de Spearman=-0,71, $p=0,01$).

La interacción entre los substratos de las FDA y la FEN se representa en la tabla III. De los macronutrientes y electrolitos estudiados, la caseína y los ácidos grasos fueron los que mostraron mayor capacidad de retener FEN. El efecto es pronunciado para la caseína, la cual a las tres horas de contacto llega a retener el 69,2% de la FEN. La emulsión lipídica de MCT/LCT también absorbe FEN aunque la retención es menor, del 21,6%. El calcio y magnesio disminuyen la lectura de FEN en un 5,9% y un 9,2% respectivamente. Al comparar con la recuperación en el blanco, las diferencias son significativas para la caseína ($p=0,001$), para los ácidos grasos ($p=0,005$) y para el magnesio ($p=0,036$).

Tabla II. Concentración y recuperación de FEN tras incubación y agitación a 25°C con distintas FDA a los tiempos reseñados

Tempo	0	0	0,5 h	0,5 h	1,5 h	1,5 h	3 h	3 h	6 h	6 h	12 h	12 h	24 h	24 h
	Conc	Rec												
Blanco	38,59	96,4	40	100	37,14	92,8	36,47	91,2	29,04	72,6	21,45	53,6	17,12	42,8
STD	19,03	47,5	12,36	30,9	10,32	25,8	9,96	24,9	10,53	26,3	14,58	35,4	12,35	30,9
Fibra	18,58	46,4	15,82	39,5	13,11	32,8	13,21	33	11,86	29,6	18,39	46	18,15	45,4
GI	21,05	52,6	12,91	32,3	11,51	28,8	9,71	24,3	8,79	22	13,41	33,5	10,76	26,9
Diabet	18,61	46,5	15,67	39,2	14	35	11,81	29,5	12,61	31,5	16,68	41,7	14,34	35,8
Hprot	13,73	34,3	11,30	28,2	8,43	21,1	7,92	19,8	7,51	18,8	10,71	26,8	9,44	23,6
IMP	13,10	32,7	14,36	35,9	11,18	27,9	10,69	26,7	11,97	29,9	14,19	35,7	13,04	32,6

Conc = concentración en mcg/ml, Rec = recuperación en % respecto a concentración teórica inicial de FEN (40 mcg/ml). Tres determinaciones en cada tiempo muestral.

Tabla III. Concentración y recuperación de FEN tras incubación a 25°C con diferentes substratos contenidos en las FDA a las 3 horas de incubación y agitación a 25°C

	Conc	Rec
BLANCO	38,6	98,05
Dextrinomaltoza (150 mg/ml pH 8,4)	38,94	97,35
MCT/LCT (40 mg/ml pH 7,78)	31,37	78,42
Caseína láctica (40 mg/ml pH 7,79)	12,32	30,80
Goma guar (5 mg/ml pH 7,57)	40	100
Celulosa (8 mg/ml pH 8,4)	39,21	98,02
Cloruro cálcico (0,6 mg/ml pH 8,89)	37,64	94,10
Cloruro magnésico (0,2 mg/ml, pH 8,53)	36,72	91,8

Conc = concentración en mcg/ml, Rec = recuperación en % respecto a concentración teórica inicial de FEN (40 mcg/ml). Tres determinaciones en cada tiempo muestral.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran la existencia de una importante interacción entre las FDA empleadas habitualmente en la práctica clínica y la FEN. La retención de FEN llega a valores próximos al 70% de la concentración teórica, por lo que dicha interacción puede comprometer gravemente su acción terapéutica. La interacción es inmediata puesto que tras el contacto (tiempo 0), la recuperación ya disminuye al 43%. Una retención también inmediata, tras 5 minutos de contacto, ha sido descrita por Hooks y cols. (4) empleando una dieta estándar como FDA de referencia y distintas concentraciones de FEN. La magnitud de recuperación que encuentran dichos autores fluctúa entre un 17,6% y un 23%. Splinter y cols. (9) describen para la misma FDA, una capacidad de retención menor, del orden del 43,7% a pH 2, la cual es dependiente del pH. De otro lado Holtz y cols. (15), en un estudio realizado a lo largo de 12 horas, encuentran un comportamiento errático cuando comparan tres FDA y FEN procedente de distintas formas farmacéuticas. La FEN procedente del inyectable prácticamente no es retenida por ninguna de las tres FDA mientras que la FEN procedente de la suspensión queda retenida hasta en un 47% en la fórmula estándar.

Por tanto, la interacción entre la FEN y los preparados para alimentación enteral, aunque conocida, aún está por determinar su mecanismo de acción exacto (3). Varios estudios apuntan a que esta interacción se debe fundamentalmente a las proteínas, al calcio, al magnesio y al pH. El mecanismo descrito para la interacción de FEN con las proteínas es por su unión a ellas. La unión de la FEN a las proteínas plasmáticas es muy alta, de un 90%, y por tanto se puede prever también una unión a la caseína, que es la principal fuente proteica de las FDA (4,5). El mecanismo de interacción con el calcio y el magnesio es desconocido, aunque algunos estudios *in vivo* apuntan a que disminuyen la absorción intestinal (6,7). Finalmente, el pH es importante porque la FEN tiene un pKa elevado (8,3-9,2) y por tanto en fórmulas enterales ácidas se ioniza y no se absorbe (12,13). Además el pH ácido FEN se absorbe irreversiblemente al plástico (8).

Los resultados de nuestro estudio muestran como las proteínas afectan a la recuperación de FEN de las diferentes FDA, de modo que aquellas con mayor contenido proteico son en las que la pérdida es mayor. Sin embargo se observa una mayor recuperación a partir de las 6 horas. Esto puede ser debido a una unión reversible de la FEN a

las proteínas. La fórmula inmunoprotectora rica en proteínas, además de inmunonutrientes, presenta una pérdida importante al inicio. Esta fórmula a diferencia de las otras no aporta el 100% de las proteínas en forma de caseína, sino que un 22% lo aporta como L-arginina libre, al cual en principio no cabe sospechar que pueda unirse la FEN.

La recuperación de FEN es mayor en las fórmulas enriquecidas con fibra aunque esta diferencia no es significativa con el resto de FDA. Tampoco hemos encontrado diferencias entre las tres FDA con el mismo aporte de fibra pero de distinta procedencia. La fibra soluble que contiene el preparado DIAB y el preparado GI y la mezcla de fibra soluble e insoluble que contiene el preparado FIBRA, no condicionan cambios en la capacidad de retención de FEN. La confirmación de estos hallazgos, proviene del estudio realizado con los componentes individualizados de las FDA, donde queda demostrado que ni la celulosa, como representante de la fibra insoluble, ni la goma guar, como representante de las fibras solubles, interaccionan con la FEN. De todas formas estas fibras mezcladas con el resto de componentes de las FDA parece que ejercen un papel protector, probablemente dificultando la unión de la FEN a la caseína.

Otra característica diferencial entre los macronutrientes estudiados es que los azúcares, representados por la dextrinomaltoza, están exentos a la concentración estudiada de interacción con la FEN, mientras que el componente graso de las FDA, representado por una mezcla de ácidos grasos de cadena larga y de cadena media, exhibe una moderada capacidad (20% aproximadamente) de retención de FEN.

La correlación entre la recuperación de FEN y el contenido en calcio y magnesio de las FDA no es significativa,

lo que no contradice el mecanismo de interacción a nivel de la absorción gastrointestinal propuesto para estos iones en estudios *in vivo* (6,7). Nuestro estudio de la interacción de la FEN con estos dos electrolitos divalentes aislados, ha evidenciado que la interacción es muy reducida, a las concentraciones estudiadas (<10%), aunque para el magnesio la reducción de la recuperación respecto al blanco es significativa. Las FDA incorporan el calcio y el magnesio a concentraciones de 50 mg/100 ml y 20 mg/100 ml, respectivamente y no existen divergencias apreciables entre las fórmulas estudiadas, por lo que no pueden ser responsables de las diferencias observadas entre las FDA.

Entre la recuperación de FEN y el contenido en proteínas existe una correlación negativa (a mayor contenido proteico menor recuperación de FEN) que sólo es significativa al primer contacto de la FEN con las FDA. Probablemente la diferencia entre el contenido proteico de las diversas formulaciones no es suficiente como para poder establecer una correlación significativa.

Por último, el presente estudio revela que existe una marcada interacción entre la FEN y las FDA y que existen diferencias significativas entre las FDA comercializadas en nuestro entorno. Los hallazgos descritos nos ilustran asimismo sobre el mecanismo de acción que media esta interacción. Su relevancia clínica puede quedar amortiguada por los estudios *in vivo* que sugieren que en el medio intestinal se revertiría la captación de FEN por las FDA debido a la desnaturalización de las proteínas por las enzimas digestivas, con lo cual se recupera su biodisponibilidad (16). El mayor compromiso actual que se derivaría de la administración enteral de FEN se centra, a nuestro entender, en la posible unión al material de las sondas y equipos de alimentación artificial.

Bibliografía

1. Drug evaluation Monograph of Phenytoin. Drugdex®, editorial staff. Drugdex, Information System. Reynolds JEF, ed. Denver: Micromedex; 2001.
2. Bauer LA. Interference of oral phenytoin absorption by continuous nasogastric feedings. *Neurology* 1982; 32: 570-2.
3. Au Yeung SC, Ensom MH. Phenytoin and enteral feedings: does evidence support an interaction? *Ann Pharmacother* 2000; 34: 895-6.
4. Hooks MA, Longe RL, Taylor AT, Francisco GE. Recovery of phenytoin from an enteral nutrient formula. *Am J Hosp Pharmacy* 1986; 43: 685-8.
5. Smith OB, Longe RL, Altman RE, Price JC. Recovery of phenytoin from solutions of caseinate salts and calcium chloride. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45: 365-8.
6. Bochner F, Hooper WD, Tyrer JH. Factors involved in an outbreak of phenytoin intoxication in an Australian city. *J Neurol Sci* 1972; 16: 481-7.
7. Kulshrestha VK, Thomas EM, Wadsworth J. Interaction between phenytoin and antiacids. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 6: 177-9.
8. Fleisher D, Sheth N, Kou JH. Phenytoin interaction with enteral feedings administered through nasogastric tubes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14 (5): 513-6.
9. Cacek AT, DeVito JM, Koonce JR. In vitro evaluation of nasogastric administration methods for phenytoin. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 689-92.
10. Bader MK. Case study of two methods for enteral phenytoin administration. *J Neurosci Nurs* 1993; 25: 233-42.
11. Rodman DP, Stevenson TL, Ray TR. Phenytoin malabsorption after jejunostomy tube delivery. *Pharmacotherapy* 1995; 15(6): 801-5.
12. O'Hagan M, Wallace SJ. Enteral formula feeds interfere with phenytoin absorption. *Brain Dev* 1994; 16: 165-7.
13. Splinter MY, Seifert CF, Bradberry JC, Tu YH, Allen LV. Effect of pH on the equilibrium dialysis of phenytoin suspension with and without enteral feeding formula. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14 (3): 275-8.
14. Martí Bonmatí E, Ortega García MP, Gil Gómez I. Recovery of phenytoin from enteral feeding formulas of different composition. 6th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Amsterdam, 2001.
15. Holtz L, Milton J, Sturek JK. Compatibility of medications with enteral feedings. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11 (2): 183-6.
16. Doak KK, Haas CE, Dunnigan KJ, Reiss RA, Reiser JR, Huntress J, et al. Bioavailability of phenytoin acid and phenytoin sodium with enteral feedings. *Pharmacotherapy* 1998; 18(3): 637-45.