

❖ CASO CLÍNICO

Toxicidad neurológica asociada a la fenitoína en un paciente metabolizador intermedio para la enzima CYP2C9.

Neurological toxicity associated with phenytoin in an intermediate metabolizer patient for CYP2C9 enzyme

Calderon-Ospina CA¹, Domínguez-Domínguez CA², Aistizabal-Gutiérrez FA³.

¹ Profesor Principal y Jefe de la Unidad de Farmacología de la Universidad del Rosario. Center For Research in Genetics and Genomics (CIGGUR). GENIUIROS Research Group. School of Medicine and Health Sciences. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

² Profesor Auxiliar de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia

³ Profesor Titular, Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Conflicto de Intereses/Competing Interest: Ninguno que declarar

228

ABREVIATURAS

FDA: Food and Drug Administration
CYP2C9: Citocromo P450 2C9

RESUMEN

La fenitoína es uno de los antiepilépticos más empleados por su gran utilidad para diferentes tipos de crisis y bajo costo. Sin embargo, su uso se ve limitado por los efectos adversos, en particular los que afectan al sistema nervioso central. Este caso ilustra una intervención farmacéutica exitosa basada en la farmacogenética, para optimizar la farmacoterapia con fenitoína en un paciente metabolizador intermedio, con signos francos de neurotoxicidad por este medicamento.

Fecha de recepción 16/03/2018 **Fecha de aceptación** 30/04/2018

Correspondencia: Carlos Alberto Calderón

Correo electrónico: carlos.calderon@urosario.edu.co



Toxicidad neurológica asociada a la fenitoína en un paciente metabolizador intermedio para la enzima CYP2C9

Calderon-Ospina CA, Domínguez-Domínguez CA, Aistizabal-Gutiérrez FA.

❖ CASO CLÍNICO

Palabras Clave: *Seguimiento farmacoterapéutico; atención farmacéutica; farmacovigilancia; farmacogenética; fenitoína; epilepsia.*

ABSTRACT

Phenytoin is one of the most used antiepileptics because of its great utility for different types of crisis and low cost. However, its use is limited because the adverse effects, particularly those that affect the central nervous system. This case shows a successful pharmaceutical intervention based on pharmacogenetics, to optimize pharmacotherapy with phenytoin in an intermediate metabolizer patient with clear signs of neurotoxicity for this drug.

Key Words: *Pharmacotherapeutic follow-up; pharmaceutical care; pharmacovigilance; pharmacogenetics; epilepsy; phenytoin.*

229

INTRODUCCION

La fenitoína es uno de los tratamientos coadyuvantes o de primera línea más comúnmente empleados para el manejo de crisis parciales y generalizadas, síndrome de Lennox-Gastaut, *status epilepticus*, y síndromes epilépticos de la niñez¹. Se considera un fármaco altamente efectivo y económico para los pacientes; sin embargo la tolerabilidad suele ser un inconveniente con este medicamento debido a sus efectos adversos, principalmente los de tipo neurológico.

La fenitoína tiene un rango terapéutico estrecho y amplia variabilidad inter-individual en su eliminación, por lo que la monitorización de concentraciones plasmáticas suele ser necesario¹. Fuera de la toxicidad neurológica, los efectos adversos de la fenitoína van de los leves (p. ej. hiperplasia gingival), a condiciones severas que comprometen la

Toxicidad neurológica asociada a la fenitoína en un paciente metabolizador intermedio para la enzima CYP2C9

Calderon-Ospina CA, Domínguez-Domínguez CA, Aistizabal-Gutiérrez FA.

❖ CASO CLÍNICO

vida (p. ej. Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica), así como efectos teratogénicos.

Con el fin de minimizar la ocurrencia de efectos adversos por este medicamento, la *Food and Drug Administration* (FDA) incluyó en el año 2016 en la ficha técnica de la fenitoína la posibilidad de realizar pruebas genéticas para la enzima Citocromo P450 2C9 (CYP2C9) en pacientes con niveles plasmáticos inusualmente altos del fármaco.

En la era de la llamada medicina personalizada, y frente a la creciente accesibilidad y disponibilidad de las pruebas farmacogenéticas, el farmacéutico tiene un papel fundamental en la atención farmacéutica al reconocer cuales son los biomarcadores farmacogenómicos más importantes, así como los pacientes candidatos a realizarse este tipo de pruebas, que permitan obtener pistas sobre cuál es el medicamento (y la dosis) ideal para cada paciente, optimizando así la relación beneficio/riesgo de la farmacoterapia.

230

PRESENTACION DEL CASO

Se presenta el caso de un hombre de 58 años con epilepsia de origen desconocido, en tratamiento con fenitoína desde hace dos meses, quien en la consulta de control de neurología presenta confusión, dificultad para articular las palabras, visión doble, e incoordinación. Ante esta sintomatología, se realizaron una tomografía axial computarizada y una resonancia nuclear magnética del cráneo, que no reportaron signos de isquemia ni de hemorragia cerebral, por lo que se descartó un accidente cerebro vascular.

El paciente se encontraba recibiendo fenitoína 100 mg/12 horas, y los niveles plasmáticos de fenitoína total se encontraban en 49 mg/L (rango terapéutico 10 a 20

Toxicidad neurológica asociada a la fenitoína en un paciente metabolizador intermedio para la enzima CYP2C9

Calderon-Ospina CA, Domínguez-Domínguez CA, Aistizabal-Gutiérrez FA.

❖ CASO CLÍNICO

mg/L). Frente a la sospecha diagnóstica de un cuadro de neurotoxicidad inducida por el antiepiléptico, el médico tratante redujo la dosis de la fenitoína a 100 mg/día, pero aún así el paciente continuó presentando alteraciones neurológicas y niveles de fenitoína por encima del rango terapéutico, razón por la cual solicitó el concepto del servicio farmacéutico de la institución. Una vez realizada la evaluación de otros fármacos que pudieran estar interfiriendo con el metabolismo de la fenitoína, y considerando que las pruebas de función hepática y renal se encontraban dentro de límites normales, se propuso realizar la genotipificación de CYP2C9 para determinar la existencia de una alteración genética que pudiera estar afectando la eliminación de la fenitoína. En la tabla 1 se presenta el estado de situación inicial del paciente.

Sexo: hombre				Edad: 58 años		
Problema de salud	Principio activo	Efectivo	Seguro	Dosis por presentación	Pauta médica	Dosis diaria total
Epilepsia	Fenitoína	Si	No	100 mg	1-0-0	100 mg
Hipertensión arterial	Enalapril	Si	Si	20 mg	1-0-1	40 mg
Diabetes mellitus	Metformina	Si	Si	850 mg	1-1-0	1.700 mg
Prevención primaria de infarto de miocardio	Ácido acetilsalicílico	Si	Si	100 mg	1-0-0	100 mg
Prevención primaria de infarto de miocardio	Atorvastatina	Si	Si	20 mg	0-0-1	20 mg

231

Tabla 1: Estado de situación inicial

Toxicidad neurológica asociada a la fenitoína en un paciente metabolizador intermedio para la enzima CYP2C9

Calderon-Ospina CA, Domínguez-Domínguez CA, Aistizabal-Gutiérrez FA.

❖ CASO CLÍNICO

Los resultados de las pruebas genéticas señalaron que el paciente era portador de un alelo de función normal y un alelo de función disminuida *1/*2, lo cual le confería el fenotipo de metabolizador intermedio para la enzima CYP2C9.

INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA

Una vez confirmado el fenotipo del paciente el servicio farmacéutico procedió a sugerir la reducción de la dosis en un 25% de acuerdo a lo descrito en la literatura, recomendación que fue acogida por el prescriptor. Por otra parte, frente a la imposibilidad de contar con cápsulas de fenitoína de 75 mg, el servicio farmacéutico sugirió cambiar la forma farmacéutica a la suspensión oral de 37,5 mg/5 ml, empleando 5 ml en la mañana y 5 ml en la noche, para una dosis de 75 mg/día.

Adicionalmente, el servicio farmacéutico advirtió sobre el potencial de tres interacciones medicamentosas moderadas entre la fenitoína y la atorvastatina, la fenitoína y la metformina, y el enalapril y la metformina, que por sí solas no explicaban el cuadro de neurotoxicidad inducida por fenitoína⁵. Sin embargo, debido a que el paciente se encontraba bien controlado de sus demás problemas clínicos no se realizaron ajustes en otros medicamentos distintos al antiepiléptico.

En una nueva consulta de control realizada un mes más tarde los síntomas de toxicidad neurológica habían desaparecido y los niveles plasmáticos de fenitoína eran de 18 mg/L. En la actualidad el paciente lleva más de un año sin crisis epilépticas con la misma dosis de fenitoína (75 mg/día).

Toxicidad neurológica asociada a la fenitoína en un paciente metabolizador intermedio para la enzima CYP2C9

Calderon-Ospina CA, Domínguez-Domínguez CA, Aistizabal-Gutiérrez FA.

❖ CASO CLÍNICO

Sexo: hombre				Edad: 58 años		
Problema de salud	Principio activo	Efectivo	Seguro	Dosis por presentación	Pauta médica	Dosis diaria total
Epilepsia	Fenitoína	Si	Si	37,5 mg	1-0-1	75 mg
Hipertensión arterial	Enalapril	Si	Si	20 mg	1-0-1	40 mg
Diabetes mellitus	Metformina	Si	Si	850 mg	1-1-0	1.700 mg
Prevención primaria infarto de miocardio	Ácido acetilsalicílico	Si	Si	100 mg	1-0-0	100 mg
Prevención primaria infarto de miocardio	Atorvastatina	Si	Si	20 mg	0-0-1	20 mg

Tabla 2: Propuesta de tratamiento por parte del farmacéutico**DISCUSIÓN**

La medicina personalizada tiene por objetivo ofrecer el tratamiento correcto a la persona correcta a la dosis correcta, maximizando la eficacia y minimizando la toxicidad para cada paciente individual. A su vez, la farmacogenética, que es una de las herramientas principales de la medicina personalizada, se refiere al efecto de la variación genética en un gen sobre el metabolismo y la disposición de los fármacos¹.

La fenitoína ejerce su acción antiepiléptica a través del bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje², por lo que el bloqueo excesivo de los mismos, secundario a concentraciones plasmáticas excesivas, genera efectos adversos de tipo neurológico como los que presentó el paciente del caso (confusión, dificultad para articular las palabras, visión doble, e incoordinación).



Toxicidad neurológica asociada a la fenitoína en un paciente metabolizador intermedio para la enzima CYP2C9

Calderon-Ospina CA, Domínguez-Domínguez CA, Aistizabal-Gutiérrez FA.

❖ CASO CLÍNICO

La enzima CYP2C9 representa alrededor del 90% del metabolismo de la fenitoína, y sus polimorfismos genéticos son un determinante importante de la tasa metabólica de este fármaco^{3,4}. Los individuos que portan alelos de CYP2C9 que codifican para variantes enzimáticas (alozimas) con actividad reducida metabolizan la fenitoína a una tasa considerablemente más lenta, en comparación a los individuos homocigotos para el alelo *wild-type* (CYP2C9*1; rs1057910(A)), y por lo tanto tienen un riesgo más alto de desarrollar neurotoxicidad dependiente de la concentración plasmática³. Dentro de estos polimorfismos, CYP2C9*2 (rs1799853) y CYP2C9*3 (rs1057910(C)) son los mejor documentados³. Se ha reportado que las dosis de mantenimiento de fenitoína deben ser reducidas en un 23 a un 38% en individuos heterocigotos con un alelo de función reducida, y en un 31% a un 52% en portadores de dos alelos de CYP2C9 de función disminuida en comparación a los individuos homocigotos para CYP2C9*1³.

Se ha documentado que la presencia de estos alelos es variable y depende de la población considerada, llegando a ser hasta del 29% en población europea para el caso del CYP2C9*2, y del 21% para el CYP2C9*3 en la misma población⁵. Estos datos indican que la genotipificación previa al inicio de la terapia podría ser beneficiosa para pacientes que reciben fenitoína y otros fármacos que emplean esta misma vía metabólica (p. ej. warfarina), pero aún es necesario demostrar si esta estrategia es costo-efectiva en todas las poblaciones, incluida la colombiana.

Este caso ilustra la aplicación de la farmacogenética para la atención farmacéutica de un paciente que no toleraba adecuadamente la medicación antiepiléptica, y en quien el apoyo del servicio farmacéutico permitió hallar la dosis ideal de fenitoína para el control de las crisis epilépticas, sin efectos adversos, mediante el uso de la genotipificación, la cual es una herramienta viable, fácilmente accesible y de bajo

Toxicidad neurológica asociada a la fenitoína en un paciente metabolizador intermedio para la enzima CYP2C9

Calderon-Ospina CA, Domínguez-Domínguez CA, Aistizabal-Gutiérrez FA.

❖ CASO CLÍNICO

costo, mediante el uso de kits “*in house*” que son especialmente útiles en pacientes polimedicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dickmann LJ, Ware JA. Pharmacogenomics in the age of personalized medicine. *Drug Discov Today Technol.* 2016; 21-22: 11-16.
2. Calderón-Ospina C. Fármacos antiepilépticos. En: Velásquez-Torres A, Palacios Sánchez L. *Actividades Integradoras del Aprendizaje por Sistemas, AIAS del sistema nervioso.* Bogotá: Editorial Universidad del Rosario, 2017.
3. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MT, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96(5): 542-8.
4. Depondt C, Godard P, Espel RS, Da Cruz AL, Lienard P, Pandolfo M. A candidate gene study of antiepileptic drug tolerability and efficacy identifies an association of CYP2C9 variants with phenytoin toxicity. *Eur J Neurol.* 2011; 18(9): 1159-64.
5. Ross KA, Bigham AW, Edwards M, Gozdzik A, Suarez-Kurtz G, Parra EJ. Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. *J Hum Genet.* 2010; 55(9): 582-9.