

## editorial

La célebre frase de Paracelso (Paradigma de Paracelso): “todo medicamento es veneno y todo veneno es medicamento, solamente depende de la dosis” tiene su más precisa aplicación en los medicamentos con margen terapéutico estrecho.

Estos medicamentos pueden llegar a concentraciones tóxicas con facilidad al hacer pequeñas modificaciones en la dosis. Es el caso de la teofilina, la digoxina y la fenitoína, entre otros.

En consecuencia, con estos medicamentos, el efecto terapéutico requiere de una evaluación y seguimiento clínico-laboratorial cuidadoso que incluya en lo posible monitoreo de niveles séricos, para adecuar la dosis individual en cada paciente y así prevenir la aparición de una Reacción Adversa por Medicamentos (RAM).

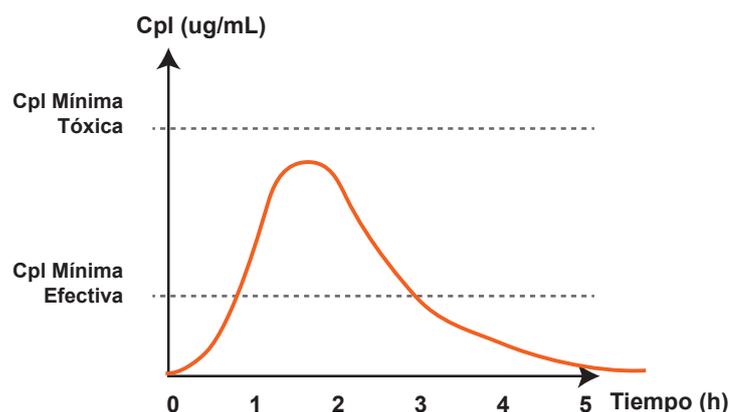
## MEDICAMENTOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO

Son aquellos en los que la relación entre concentración terapéutica y concentración tóxica es muy cercana, así como todos los que presenten efectos tóxicos a concentraciones terapéuticas.

Los medicamentos con estrecho margen terapéutico pueden llevar a un cambio significativo en la respuesta farmacodinámica con pequeños cambios en la concentración sistémica. Esto puede resultar en efectos sub-terapéuticos o tóxicos, particularmente en pacientes con edad avanzada, comorbilidades, polifarmacia, pediátricos o gestantes.

Estos medicamentos requieren un estricto seguimiento clínico y analítico del tratamiento, adaptando la dosis a las necesidades del paciente, para mejorar su seguridad y eficacia.

NIVELES PLASMÁTICOS DE FÁRMACOS  
Administración Única



Posición y amplitud del margen terapéutico

### Medicamentos de estrecho margen terapéutico incluidos en petitorio EsSalud

Acido Valproico	Clindamicina	Fenobarbital	Sirolimus
Amikacina	Clonidina	Gentamicina	Tacrolimus
Aminofilina	Digoxina	Lamotrigina	Teofilina
Amiodarona	Etinil estradiol	Levotiroxina sódica	Tobramicina
Benzodiazepinas	Etosuximida	Lidocaína	Vancomicina
Carbamazepina	Everolimus	Lítio	Warfarina
Ciclosporina	Fenitoína	Micofenolato	



## ALERTAS DIGEMID SOBRE FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO

### ALERTA DIGEMID N° 48 – 2008

REACCIONES ADVERSAS DE PIEL CON EL USO DE CARBAMAZEPINA

La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) dio a conocer el reporte de serias reacciones adversas de piel, graves y en algunos casos fatales, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica con el uso de carbamazepina. Ocurrendo ello con mayor frecuencia en pacientes que tienen el Antígeno Leucocitario Humano y en particular el alelo B\*1502 (HLA B\*1502) presente casi exclusivamente en pacientes de ascendencia asiática.

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2008/ALERTA\\_48-08.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2008/ALERTA_48-08.pdf)

### ALERTA DIGEMID N° 23 – 2009

INFORMACIÓN ADICIONAL SOBRE LA SEGURIDAD DE ANTIEPILÉPTICOS

La FDA demostró que los pacientes que recibían medicamentos antiepilépticos, presentaban casi dos veces más riesgo de comportamiento o pensamiento suicida (0.43%)

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2009/ALERTA\\_23-09.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2009/ALERTA_23-09.pdf)

### ALERTA DIGEMID N° 5 – 2000

TORONJA: PELIGRO DE INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS

Peligro de interacción con medicamentos que sufren un primer metabolismo intenso por parte de la citocromooxidasa P450 (enzima CYP3A4/5).

[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2000/ALERTA\\_05-00.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2000/ALERTA_05-00.pdf)

## ANTIEPILÉPTICOS CON ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO:

### FENOBARBITAL

INTERACCIONES		REACCIONES ADVERSAS
MEDICAMENTO	EFEECTO	
Psicofármacos, narcóticos, analgésicos ó somníferos	Puede verse aumentado el efecto del fenobarbital.	Síndrome de abstinencia ante una interrupción brusca tras un tratamiento prolongado.
Anticoagulantes orales, griseofulvina, anticonceptivos, corticosteroides, doxiciclina	Pueden incrementar la formación de enzimas hepáticas que aceleran el metabolismo y disminuyen el efecto de estas drogas.	Agranulocitosis, trombopenia y tromboflebitis como reacción paradójica. Intolerancia: Fiebre, fotosensibilidad hasta reacciones dérmicas graves (Dermatitis exfoliativa y síndrome de Stevens – Johnson); alteraciones hepáticas, renales o de la médula ósea.
Valproato Sódico y Ácido Valproico	Incrementan los valores séricos de fenobarbital.	Mareos, vómitos, cefalea, depresión y alteraciones circulatorias hasta shock. Anemia megaloblástica excepcional y tras administraron a largo plazo.
Inhibidores de la monoaminoxidasa (I.M.A.O)	Prolongan el efecto de los barbitúricos.	Excitación paradójica y confusión ocasionalmente en niños y ancianos.
Metotrexato	Los barbitúricos aumentan la toxicidad del metotrexato.	Su administración intravenosa puede producir depresión respiratoria grave, apnea, laringoespasma, broncoespasmo o hipertensión, especialmente si es demasiado rápida.

FENITOINA:		
INTERACCIONES		REACCIONES ADVERSAS
MEDICAMENTO	EFEECTO	
Cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, tolbutamida, isoniazida, salicilatos, diazepam, estrógenos, metilfenidato, antagonistas H2, amiodarona, fluoxetina y succinimidas	Estos medicamentos pueden aumentar los niveles séricos de fenitoina.	Rash cutáneo, dermatitis exfoliativa, síndrome Stevens Johnson y necrosis epidérmica. Engrosamiento de las características faciales y de labios, hiperplasia gingival, hipertrichosis y enfermedad de Peyronie.
Carbamazepina, diazóxido, ácido fólico y sucralfato	Pueden disminuir los niveles séricos de fenitoina.	Reacción anafilactoide y anafilaxis Náuseas, vómitos, constipación y daño hepático. Nistagmo, ataxia, lenguaje titubeante, coordinación disminuida y confusión mental. Además vértigo, insomnio, nerviosismo y cefalea.
Fenobarbital, ácido valproico y valproato sódico	Pueden disminuir los niveles séricos de fenitoina.	Síndrome de hipersensibilidad, LES y anomalías en la inmunoglobulinas. Reacciones cardiotoxicas graves, como depresión de conducción atrial, ventricular y fibrilación.
Corticoides, anticoagulantes, cumarínicos, anticonceptivos orales, digoxina, rifampicina, doxiciclina, furosemida y teofilina	Pueden disminuir su eficacia administrados con fenitoina.	Trombocitopenia, leucopenia, granulocitosis y pancitopenia con depresión o no de la médula. Linfoadenopatias, incluyendo hiperplasia benigna de ganglios linfáticos.

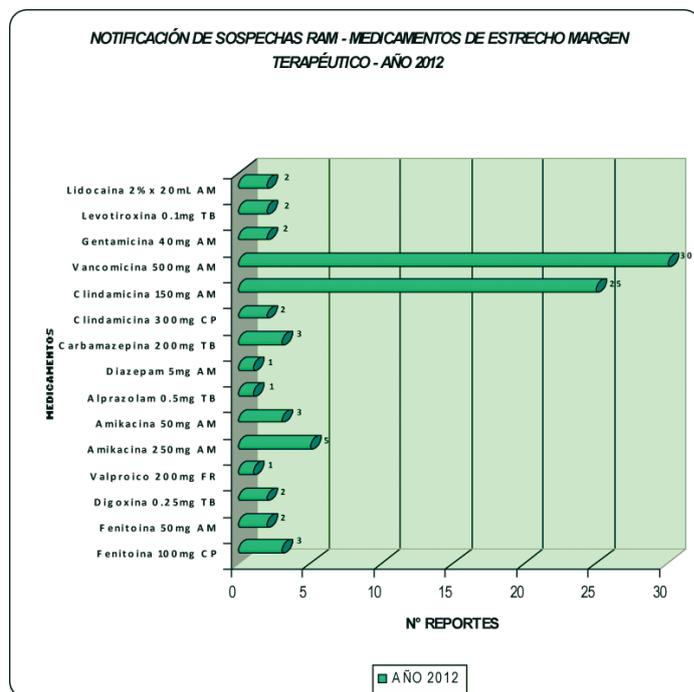
## RAM DE MEDICAMENTOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPEUTICO - REPORTES ESSALUD 2012

### ARTÍCULO ORIGINAL

Medicamentos de margen terapéutico estrecho como indicadores de gestión de riesgo en pacientes hospitalizados [Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Drugs with narrow therapeutic index (NTI) as indicators in the risk management of hospitalised patients. *Pharmacy Practice* 2010 Vol 8(1):50-55.]

<http://pharmacypractice.org/vol08/pdf/050-055.pdf>

**Conclusión:** Los DRP estaban más frecuentemente asociados a medicamentos NTI que a los no NTI, pero el exceso de aparición de DRP estaba relacionado solamente con tres de las ocho categorías de DRP. El ratio de riesgo de medicamento es una herramienta apropiada para caracterizar el riesgo atribuido a diversos medicamentos.



## CASO CLÍNICO:

Paciente mujer de 40 años de edad con diagnóstico de neumonía intrahospitalaria por *Pseudomona Aeruginosa*, recibe tratamiento con Ciprofloxacino 200mg E.V. por 6 días. A la paciente se le colocó una derivación ventricular por lo que se le indicó profilaxis anticonvulsivante con Fenitoína 100mg c/8h V.O. por SNG, el cual fue iniciado paralelamente a la antibioticoterapia. A los 6 días de terapia presenta convulsiones y 6 días después tremor. El dosaje sérico de fenitoína realizado a los 5 días de iniciada la misma fue de 1,8mcg/ml.



Este caso puede ser interpretado de 2 maneras:

**1 Error de la medicación:** Debe tenerse precaución al prescribir ciprofloxacina a pacientes que reciben fenitoína, ya que este antibiótico puede disminuir los niveles séricos de Fenitoína, lo cual puede asociarse a una pérdida del control de convulsiones por la Fenitoína. El mecanismo de esta interacción es desconocido, pero se postula que estaría involucrado en el metabolismo de ambas drogas en el sistema del Citocromo P450. (Micromedex 2.0).

**2 Reacción adversa medicamentosa:** Está descrito que hasta 1% de pacientes que reciben ciprofloxacina pueden presentar convulsiones. Por otro lado, se describe tremores como reacción adversa del SNC a la Fenitoína, que podría relacionarse a toxicidad (Martindale).

## RECOMENDACIÓN O COMENTARIO DEL CCFV SOBRE FENITOÍNA

La farmacocinética de la Fenitoína es compleja debido a su variabilidad de absorción, lo cual es dependiente de su formulación. La tasa de absorción varía dependiendo si el producto es rotulado como de liberación inmediata [tiempo para alcanzar la concentración sérica pico ( $T_{m\acute{a}x}$ ) 1-3 horas] o de liberación lenta ( $T_{m\acute{a}x}$  4-12 horas) la cual podría incrementarse cuando se toman dosis mayores.

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA
Fenitoína ácida	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspensión oral</li> <li>Tableta masticable</li> </ul>
Fenitoína sódica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cápsula de liberación prolongada</li> <li>Cápsula de liberación inmediata</li> </ul>

Por todo lo expuesto se hace necesario que el médico tratante tenga conocimiento sobre el cambio de una forma de presentación de Fenitoína antes de prescribirlo.