
Revisión farmacológica

LA INTERACCION FARMACOLOGICA ENTRE FENOBARBITAL Y DIFENILHIDANTOINA.

ALGUNAS CONSIDERACIONES PRACTICAS

Autor: J. M. Alía
Jefe de la Sección de Bioquímica
Hospital Psiquiátrico Infantil "La Atalaya"
Ciudad Real

Fecha de envío: 1 de Junio de 1983.

INTRODUCCION

Fenobarbital (FB) y Difenilhidantoína (DFH) son dos fármacos antiepilépticos que, en nuestro país, se administran simultáneamente de un modo muy frecuente. En este sentido, es realmente difícil encontrar estadísticas extranjeras —procecentes, fundamentalmente, de los Estados Unidos— ya que, en tal ambiente, dicha pauta medicamentosa es infrecuente. Dentro de la casuística personal, ofrecemos unos datos en la Tabla I que ayudan a centrar el problema y a evaluar la magnitud del tema que va a ocupar el presente trabajo.

así pues, bastante más de la mitad de los pacientes controlados por nosotros recibe, o recibían en el momento del primer control de niveles sanguíneos, mezclas FB-DFH.

Cuando dos fármacos se administran simultáneamente, van a ponerse en marcha una serie de fenómenos cuyo resultado final, dicho muy simplificada-mente, va a poder ser de tres tipos:

- * SINERGICO: ambos fármacos se potencian a cualquier nivel: farmacocinético, farmacodinámico y/o farmacológico.
- * ANTAGONICO: existe una competición a cualquiera de los tres niveles citados, resultado de la cual es una pérdida de efectos en uno o ambos fármacos.
- * MIXTO: se evidencian efectos tanto sinérgicos como antagónicos.

La interacción FB-DFH podríamos encuadrarla dentro del tipo mixto. Así, el aclaramiento relativo del fenobarbital se reduce en un 20% aproximadamente cuando la fenitoína está presente (i. e. aumentan los niveles sanguíneos de FB en presencia de DFH), mientras tal parámetro (aclara-

miento relativo) se ve muy aumentado para la fenitoína en presencia de FB (GUELEN y VAN DER KLEIJN, 1978). El ejemplo es muy interesante, ya que ambos fármacos influyen simultáneamente el uno sobre el otro, y de modos totalmente opuestos. Varios autores han trabajado sobre el tema a nivel práctico (BOOKER et al., 1971; BUCHANAN y ALLEN 1971; DIAMOND y BUCHANAN, 1970; GARRETSON y DAYTON, 1971).

En el presente trabajo nos proponemos estudiar tal interacción en un sentido eminentemente práctico. El planteamiento es el siguiente: estudiaremos los niveles sanguíneos de ambos fármacos en pacientes que reciben mezclas FB-DFH de un modo "cerrado", es decir, mezclas de composición invariable en las distintas formas disponibles en el mercado español (ver Tabla II), y en pacientes en los que tales mezclas se ven "suplementadas" con un aporte bien de FB, bien de DFH. Señalemos que, en todos los casos, salvo a la hora de estudiar las evoluciones, se trata de pacientes en el momento del primer control sanguíneo, y medicados crónicamente (al menos un año sin interrupción).

TABLA I

Pacientes que reciben mezclas FB-DFH en una población de epilépticos crónicamente medicados (momento del primer control).

PACIENTES	267 (100%)
RECIBEN FB	241 (90,2%)
RECIBEN DFH	187 (70,0%)
RECIBEN AMBOS	175 (65,5%)

TABLA II

Fármacos disponibles en el mercado español que contienen combinaciones de Fenobarbital/Difenilhidantoína (*)

Nombre	Laboratorio	FB (mg)	DFH (mg)	Relación (**)
Comital	Bayer	100	50	2/1
Disfil	Llorente	20	60	1/3
Epanutín FB	Substancia	50	100	1/2
Epilantín	Miquel	50	100	1/2
Equidán	Miquel	25	50	1/2
Gaboril Complex	Seber	50	50	1/1
Redutona	Faes	30	70	1/2,3
Sinergina	Faes	30	70	1/2,3
Sin ergina-S	Faes	30	70	1/2,3
Trinuride HF	Viñas	15	40	1/2,6

(*) Según "Vademecun Internacional Daymon" (23 ed. año 1981)

(**) Entendida como Fenobarbital/Difenilhidantoína

Pacientes y métodos

Se han tomado en consideración 175 pacientes que recibían mezclas FB-DFH. De éstos, hemos descartado a todos aquéllos que recibían simultáneamente otros antiepilépticos y/o medicaciones colaterales susceptibles

de alterar los resultados (generalmente neurolépticos). Hemos obtenido así un total de 121 pacientes cuyas características se ofrecen en la Tabla III.

A todos los pacientes se les realizó toma de sangre justo antes de la ingestión de los fármacos, si bien, en el caso que nos ocupa, éste no es un

TABLA III

Características generales de los pacientes estudiados

NUMERO TOTAL	121
RANGO DE EDADES	2,1 - 76 años
DISTRIBUCION DE EDADES	
2,1 - 14	67
14 - 20	35
más de 20	19
PROCEDENCIA	
H.P.I. "La Atalaya"	
Ingresados	41
Consulta	17
R.S.S.S. "Ntra. Sra. de Alarcos"	
Pediatria	23
E.E.G.	17
Otros	23

parámetro crucial (GUELEN y VAN DER KLEIJN, 1978).

Si el procesado de la muestra no se llevó a cabo en el día de su obtención, se congeló el suero a -20° .

Las determinaciones de los niveles sanguíneos de antiepilépticos se realizaron por el método EMIT (Syva, Palo Alto, CA) de enzimoimmunoensayo en fase homogénea.

La recogida de datos, retrospectiva, corresponde a pacientes estudiados en el período comprendido entre Junio-1979 y Marzo-1982 respectivamente.

Resultados

En la Tabla IV se nos ofrece la distribución del grupo de pacientes en función de la relación de dosis recibidas. Hay que tener en cuenta que no importa aquí la cantidad de fármaco recibida sino, únicamente, la relación en peso entre las dosis de FB y DFH.

Como podemos ver, el nivel medio de FB muestra una tendencia al aumento, particularmente visible en el grupo E, por otra parte poco significativo ($n = 3$), pero la DFH exhibe una

pauta más compleja: descenso inicial y posterior aumento.

Hemos realizado otra división, ésta más cualitativa, en función también de la mezcla recibida, pero en pacientes no suplementados. Dividimos a los sujetos en función de la relación de dosis en dos únicos grupos: pacientes que reciben exclusivamente mezclas con una relación 1/2 (p. ej.: "Epanutín con Fenobarbitona", y "Epilantín") y pacientes que reciben sólo mezclas con relación mayor que 1/2 ("Redutona", "Sinergina" y "Sinergina-S" -relación 1/2,3- y "Trinuride H-forte" -relación 1/2,6-). Dividimos los niveles en subterapéuticos, terapéuticos y tóxicos, según las normas mundialmente aceptadas, si bien, para la DFH, están discretamente corregidas por nosotros (ALIA, 1981). Los resultados se ofrecen en la Tabla V.

La Figura 1 nos ofrece la evolución de los niveles en 10 pacientes a los cuales, tras un primer control, se suplementó con DFH ("Labopal", "Epanutín") para tratar de conseguir unos niveles óptimos de dicho fármaco. No se modificó en absoluto la ingesta de FB.

TABLA IV

Niveles sanguíneos medios y distribución de la relación de dosis. A) corresponde a una relación FB/DFH entre 2/1 y 1/1. B) entre 1/1 y 1/2. C) entre 1/2 y 1/3. D) entre 1/3 y 1/4.

Relación de dosis	N	Nivel FB (mg/L)	Nivel DFH (mg/L)
A)	7	15,7	5,1
B)	35	16,2	4,5
C)	62	20,3	3,2
D)	14	21,5	8,3
E)	3	35,1	15,7

TABLA V

Distribución relativa de los pacientes según los niveles sanguíneos y la relación de dosis. Los márgenes considerados han sido:
 para FB: subterapéutico, de 0 a 14 mg/L; terapéutico, de 15 a 40 mg/L; tóxico, más de 40 mg/L.

para DFH: subterapéutico, de 0 a 6 mg/L; terapéutico, de 7 a 15 mg/L; tóxico, más de 15 mg/L

Relación 1/2 (n = 31)

	Subterapéutico	Terapéutico	Tóxico
FB (*)	4 (13%)	26 (84%)	1 (3%)
DFH (**)	27 (87%)	4 (13%)	0 (0%)

Relación mayor de 1/2 (n = 49)

	Subterapéutico	Terapéutico	Tóxico
FB	6 (12%)	40 (82%)	3 (6%)
DFH	37 (76%)	11 (22%)	1 (2%)

(*) No hay diferencias estadísticamente significativas en las distribución entre ambos tipos de relaciones para FB.

(**) Se detectan diferencias significativas (p menor que 0.001) entre las distribuciones en ambos grupos para DFH.

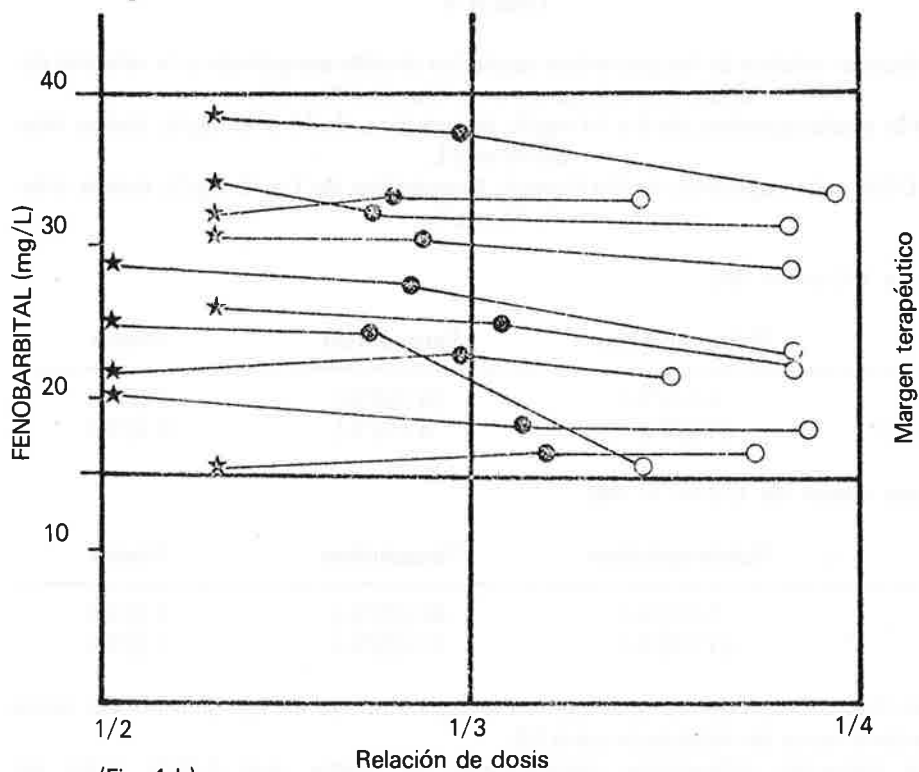
Comentario

La Tabla IV es difícil de precisar, teniendo en cuenta que existe un amplio margen de dosis administradas (si bien las relaciones FB/DFH permanezcan constantes), lo cual conduce a un muy amplio rango de niveles sanguíneos. Así, aunque se haya obtenido la media aritmética de tales niveles, las desviaciones estándar (no ofrecidas) son tan grandes que hacen imposible un comentario enteramente cuantitativo. Podemos, sin embargo, entrever—aunque sea sólo de un modo intuitivo— varias cosas. Considerando los grupos C, D y E vemos cómo—grosso modo— aumentan los niveles de FB al hacerlo los de DFH. Además, se puede apreciar cómo el nivel mí-

nimo de DFH corresponde a un nivel de FB de aproximadamente 20 mg/l. Hasta dicho nivel (grupos A y B) el correspondiente a DFH se mantenía algo más alto (5,1 y 5,4 mg/L respectivamente). Estos datos están en línea con los ofrecidos por NISHIHARA y colaboradores (1979), que encuentran que el efecto depresor del FB sobre los niveles de DFH sólo se hace aparente a partir de aproximadamente 20 mg/L de fenobarbital. Hemos de interpretar bien este dato, ya que 20 mg/L de FB corresponden a los límites inferiores del margen terapéutico. Es decir, que con unos niveles "óptimos" de FB (25-30 mg/L), el efecto de tal fármaco sobre la DFH va a ser importante clínicamente.

La Tabla V sí reserva un comentario

(Fig. 1 a)



(Fig. 1 b)

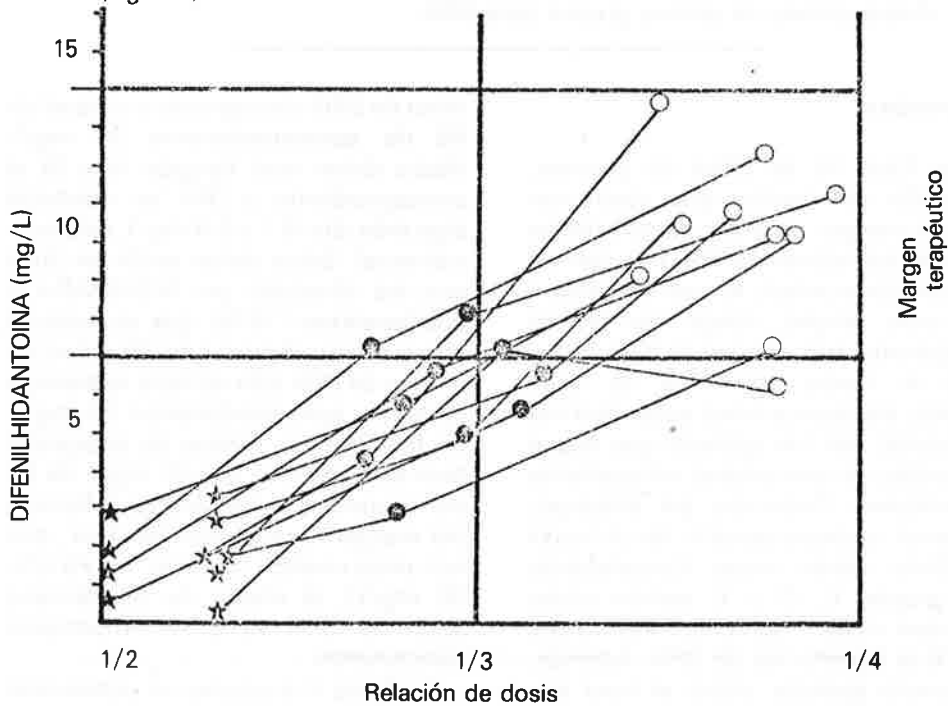


Figura 1

Evolución de los niveles sanguíneos de Fenobarbital (1a) y Difenhidantoin (1b) en diez pacientes a los que se suplementó la mezcla inicial FB-DFH con más cantidad de DFH. En ordenadas, los respectivos niveles sanguíneos (mg/L), y en abscisas la relación en peso entre las dosis (FB/DFH).

más profundo y esclarecedor. En efecto, vemos como para el primer caso (relación 1/2), mientras 27 pacientes se sitúan en márgenes óptimos para FB, sólo 4 lo hacen para DFH, presentando 26 pacientes unos niveles completamente insuficientes. En el segundo caso (relaciones 1/2,3 y 1/2,6) hay un discreto cambio porcentual, y un mayor número de pacientes presentan niveles óptimos de ambos fármacos.

Así pues, parece claro que es difícil situar a un paciente en márgenes terapéuticos de FB y DFH simultáneamente empleando exclusivamente las mezclas comercialmente disponibles en nuestro país y que son "el pan nuestro de cada día" de muchos enfermos epilépticos. Si obtenemos un nivel terapéutico de DFH será, muchas veces, a costa de alcanzar un nivel tóxico para FB.

La Figura 1 es también demostrativa, a pesar de que engloba exclusivamente a 10 pacientes. Deducimos de ella que se debe alcanzar una relación de dosis de 1/3 ó incluso más para que ambos niveles sean terapéuticos. KAZAMATSURI y HATTORI (1979) llegan a conclusiones muy parecidas, en una serie de pacientes adultos en Japón.

Quisiéramos realizar un último comentario acerca de la combinación FB - DFH. El hecho de haberla estudiado

aquí de un modo lo más clínico posible no implica para nada nuestro acuerdo con su utilidad. En un ambiente que tiende cada vez más a la monoterapia, parece ciertamente obsoleto continuar empleando mezclas de fármacos de un efecto cerradamente similar, cual es el caso que nos ocupa. Ello sin contar con que, lo verdaderamente aditivo en esta situación, son los efectos secundarios indeseables, sobre todo a nivel hepático (ALIA, 1982). Puntualicemos, finalmente, que la intoxicación hidantoinica a largo plazo, es decir, aquélla que se desarrolla sin modificación de las dosis, sencillamente por una lenta saturación de los sistemas enzimáticos metabolizantes es —con mucho— más frecuente, según nuestra experiencia, en enfermos que reciben mezclas FB/DFH, sencillamente porque la presencia del fenobarbital colabora a saturar dichos sistemas, aunque inicialmente potencie su actividad.

Pensamos que queda claro, pues, un hecho: las mezclas cerradas comercialmente disponibles en nuestro país de fenobarbital y difenhidantoina son, por su relación de dosis, farmacológicamente inadecuadas. Ello supone la necesidad de suplementar en muchos casos con DFH colateral. Sería preferible, por tanto, manejar ambos principios activos por separado, ajustando sus dosis independientemente. Todo ello dicho sin entrar en el tema fundamental de la utilidad clínica de la mencionada combinación, hecho que requiere un comentario, sin duda, mucho más extenso.

Resumen

Se estudia la interacción farmacológica entre Fenobarbital y Difenilhidantoína desde un punto de vista clínico, considerando las distintas preparaciones farmacéuticas que contienen ambos principios activos simultáneamente.

Se comprueba cómo, en función de los niveles sanguíneos alcanzados por

tales fármacos en pacientes crónicamente medicados, es preciso disponer de una relación de, al menos, 1 a 3 entre las dosis administradas de fenobarbital y difenilhidantoína respectivamente. Ninguna de las combinaciones generalmente empleadas en España ofrece tal relación, por lo que es preciso suplementar tales mezclas con difenilhidantoína.

BIBLIOGRAFIA

- ALIA, J.M. (1981) Farmacología clínica de los anticonvulsivantes. Ponencia leída en la XXIII Reunión de la Sociedad Española de Psiquiatría Infanto-Juvenil. Córdoba.
- ALIA, J.M. (1982) Panel bioquímico básico de seguimiento para epilépticos medicados. Estudio de las diferencias con respecto a un grupo control. *Laboratorio*. (en prensa)
- BOOKER, H.E., TORMEY, A., TOUSSAINT, J. (1971) Concurrent administration of phenobarbital and diphenylhydantoin: lack of a interference effect. *Neurology* 21; 383-5
- BUCHANAN, R.A., ALLEN, R.J. (1971) Diphenylhydantoin (Dilantin) and phenobarbital blood levels in epileptic children. *Neurology* 21:866-871
- DIAMOND, W.D., BUCHANAN, R.A. (1970) A clinical study of the effect of phenobarbital on diphenylhydantoin plasma levels. *J. Clin. Pharmacol* 10:306-11
- GARRETSON, L.K., DAYTON, P.G. (1970) Disappearance of phenobarbital and diphenylhydantoin from serum of children. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11:674-9
- GUELEN, P.J.M., VAN DER KLEIJN, E. (1978) *Rational antiepileptic drug therapy*. Elsevier-North Holland. Amsterdam.
- KAZAMATSURI, H., HATTORI, M. (1979) Serum levels of phenytoin and phenobarbital in epileptic patients treated with mixture antiepileptic tablets, Colital-L or Hydantol-F. *Fol. Psychiat. Neurol. Jap.* 33:319-22
- NISHIHARA, K., KOHDA, Y., SAITOH, H., HONDA, Y. (1979) Interaction between phenytoin and phenobarbital concentration in epileptic patients. *Fol. Psychiat. Neurol. Jap.* 33:315-7