



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del servicio UCI-Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Aracelli Ruth Felicita YAURI DÍAZ

Marino Max PÉREZ VENTURA

ASESORES

Maria Rosario CARREÑO QUISPE

Ermitaño BAUTISTA CORONEL (Coasesor)

Lima, Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Yauri A, Pérez M. Relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del servicio UCI-Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2024.

Metadatos complementarios

Datos de autor 1	
Nombres y apellidos	Aracelli Ruth Felicita Yauri Díaz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	47635223
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-4063-3278
Datos de autor 2	
Nombres y apellidos	Marino Max Pérez Ventura
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	47369851
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-7667-6734
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Maria Rosario Carreño Quispe
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09085262
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-5379-0558
Datos de coasesor	
Nombres y apellidos	Ermitaño Bautista Coronel
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	27417162
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-2814-3009
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Víctor Crispín Pérez
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07363013

Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Yovani Martín Condorhuaman Figueroa
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09597625
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Luis Alberto Rojas Ríos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09738868
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.2.2. Farmacodinamia, farmacocinética y uso del medicamento B.2.7.2. Seguimiento farmacoterapéutico
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	No aplica
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: La Victoria Jirón: García Naranjo 840 Latitud: -12.05944 Longitud: -77.02240
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Setiembre 2017 - Mayo 2018
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

Relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del servicio UCI-Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**ARACELLI RUTH FELICITA YAURI DÍAZ Y
MARINO MAX PÉREZ VENTURA**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

DIECINUEVE (19) APROBADO CON MÁXIMOS HONORES

de conformidad con el Art. 14.º del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lima, 27 de marzo de 2024.


Dr. Víctor Crispín Pérez
Presidente


Dr. Yovani Martín Condorhuaman Figueroa
Miembro


Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Miembro



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, CARREÑO QUISPE, Maria Rosario, identificada con DNI N°09085262 en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N°00680-FFB-D-2017 de la tesis, cuyo título es: Relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del servicio UCI-Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD presentado por los bachilleres:

-Aracelli Ruth Felicita, Yauri Díaz

- Marino Max, Pérez Ventura

para optar el título profesional de Químico Farmacéutico.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 18% de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, para la obtención del título profesional de Químico Farmacéutico.

Jardín Botánico, 29 de febrero de 2024


.....

Firma del asesor

DNI: 09085262

Nombres y apellidos del asesor:

Maria Rosario CARREÑO QUISPE



DEDICATORIA

A Dios, creador de los cielos y la tierra, por su gracia y misericordia, por permitirme iniciar esta carrera y darme lo necesario para poder culminarla.

A mis padres, David Yauri y Celia Diaz, por su apoyo en todo momento.

ARACELLI

Agradezco a Dios por haberme dado una familia que se preocupó en poder brindarme una educación en valores y deseos de superación

A mis padres Marino y Lucy por su apoyo incondicional y acompañamiento en todo momento dándome ejemplo de superación, constancia y perseverancia que han contribuido a poder alcanzar este logro

MARINO

AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque sin Él, no podría haber llegado hasta aquí, todo es por Él y para Él.

A mis padres David Yauri y Celia Diaz, por siempre apoyarme y cuidarme, asimismo por ser ejemplo de esfuerzo y perseverancia.

A mi hermana Joselin, a mi abuelita Felicita, a mi tía Rebeca y primo Carlos, por su preocupación hacia mí y animarme constantemente a poder terminar mi tesis.

A mi sobrina Gracia, por hacer de este trayecto alegre en medio de todo.

A mi familia, amigos de la iglesia y la universidad por sus palabras de ánimo.

A nuestra asesora Q.F. María Rosario Carreño Quispe por su apoyo y disposición en el desarrollo del presente trabajo.

A nuestro co-asesor Dr. Ermitaño Bautista Coronel, por aceptar el desarrollo del presente trabajo en el Servicio de UCI-Neurocirugía

Al personal del Servicio de UCI-Neurocirugía, médicos y enfermeras, por su apoyo en el servicio, en especial a la Lic. Chelita y Lic. Raquel.

A Dios por brindarme salud y entereza para poder enfrentar los obstáculos.

A mis padres Lucy y Marino por su apoyo motivador incondicional en todo momento.

A mi familia por su apoyo moral constante y perseverancia

A nuestra asesora Q.F. María Rosario Carreño Quispe por haberme dado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico para poder desarrollar esta tesis.

A todo el servicio de UCI-Neurocirugía médicos y enfermeras que de una u otra forma contribuyeron para poder realizar este trabajo

A mi alma mater UNMSM por abrirme sus puertas y brindarme la oportunidad de poder estudiar esta carrera

Al jurado examinador y calificador porque sin su ayuda no hubiera sido posible presentar este trabajo.

MARINO

ÍNDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
INDICE DE TABLAS	v
INDICE DE FIGURAS	vi
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
I.- INTRODUCCIÓN.....	1
I.1. Planteamiento del problema	2
I.2. Objetivos.....	3
I.2.1. Objetivo general	3
I.2.2. Objetivos específicos	3
I.3. Importancia y alcance de la investigación	4
I.4. Limitaciones de la investigación	4
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	5
II.1. Marco teórico.....	5
1. Enfermedades neurocríticas.....	5
a) Definición	5
b) Clasificación	5
b.1) Enfermedades neurocríticas no traumáticas.....	5
b.2) Enfermedades neurocríticas traumáticas	9
2. Problemas relacionados con medicamentos (PRM)	9
a) Definición	9
b) Clasificación.....	10
c) Causas de los PRM	11
II.2. Antecedentes del estudio	12
II.3. Bases teóricas.....	16
1. Terapia profiláctica antiepiléptica	16
a) Definición	16
b) Recomendaciones sobre profilaxis anticonvulsiva en enfermedades neurocríticas	17
c) Fármacos antiepilépticos.....	22

2. Fenitoína.....	23
II.4. Glosario de términos.....	28
III. HIPÓTESIS Y VARIABLES	29
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	31
IV.1. Área de estudio	31
IV.2. Diseño de investigación	31
IV.3. Población y muestra	31
IV.4. Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información ...	32
IV.5. Análisis estadístico.....	36
V. RESULTADOS	37
VI. DISCUSIÓN	47
VII. CONCLUSIONES	56
VIII. RECOMENDACIONES.....	57
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
X. ANEXOS.....	69
ANEXO 1: Operacionalización de variables.....	69
ANEXO 2: Matriz de consistencia.....	70
ANEXO 3: Formato de seguimiento farmacoterapéutico HNGAI (lado A).....	72
ANEXO 4: Ficha de recolección de datos	73
ANEXO 5: Base de datos de los pacientes neurocríticos.....	74
ANEXO 6: Recomendaciones para el tratamiento profiláctico de convulsiones en pacientes neurocríticos según guías.....	75

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de PRM y su definición según el Segundo Consenso de Granada	10
Tabla 2. Clasificación de los PRM y sus causas.....	11
Tabla 3. Recomendaciones para convulsiones y fármacos anticonvulsivantes en HIC	18
Tabla 4. Profilaxis y manejo de convulsiones en el TEC	19
Tabla 5. Recomendaciones para profilaxis de convulsiones en el TEC	20
Tabla 6. Propiedades farmacocinéticas de la fenitoína	24
Tabla 7. Interacciones de medicamentos con fenitoína.....	26
Tabla 8. Reacciones adversas de la fenitoína y las causas que lo originan	27
Tabla 9. Operacionalización de variables.....	30
Tabla 10. Distribución de los 100 pacientes neurocríticos con tratamiento profiláctico (dosis y tiempo de tratamiento) de fenitoína según enfermedad.....	30
Tabla 11. Distribución de los 415 PRM identificados por enfermedad.....	43
Tabla 12. Número y porcentaje de interacciones de fármacos con fenitoína.....	44
Tabla 13. Distribución del número promedio de PRM y desviación estándar (DS) según enfermedad y tiempo de tratamiento profiláctico.....	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Introducción de fármacos antiepilépticos en el mercado desde 1857 hasta 2012.....	22
Figura 2. Estructura química de la fenitoína.....	23
Figura 3. Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos sobre el canal de sodio.....	25
Figura 4. Distribución global de ENT y ENNT durante del periodo de setiembre 2017 a mayo 2018	37
Figura 5. Distribución en porcentaje de pacientes según su enfermedad.....	38
Figura 6. Distribución de los 100 pacientes tratados con fenitoína según el sexo	38
Figura 7. Distribución de los 100 pacientes tratados con fenitoína según su sexo y enfermedad.....	39
Figura 8. Distribución según la edad de los pacientes tratados con fenitoína.....	39
Figura 9. Distribución de los 100 pacientes tratados con fenitoína según su edad y enfermedad.....	40
Figura 10. Clasificación de los 415 PRM identificados según el Segundo consenso de Granada	42
Figura 11. Distribución de los 415 PRM identificados (potencial y real).....	42
Figura 12. Distribución de las causas que originan los PRM identificados	43
Figura 13. Diagrama de caja del número de días de tratamiento profiláctico y el número de PRM	45
Figura 14. Distribución del número promedio de PRM según enfermedad y tiempo de tratamiento profiláctico.....	46

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACV	Accidente cerebrovascular
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
EEG	Electroencefalograma
ENT	Enfermedades Neurocríticas Traumáticas
ENNT	Enfermedades Neurocríticas No Traumáticas
HIC	Hemorragia intracerebral
HNGAI	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
HSA	Hemorragia subaracnoidea
LCR	Líquido cefalorraquídeo
PIC	Presión intracraneana
PRM	Problemas Relacionados con Medicamentos
SNC	Sistema Nervioso Central
TEC	Traumatismo encefalocraneano
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

RESUMEN

Introducción: El paciente neurocrítico se define como aquel que presenta alguna patología que afecta al sistema nervioso central (SNC) y por tanto, requiere cuidados críticos. Esta condición puede favorecer el desarrollo de convulsiones, las que, a su vez, pueden agravar aún más los propios cuadros neurológicos. La terapia profiláctica antiepiléptica juega un rol importante en el manejo del paciente neurocrítico, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siendo la fenitoína el fármaco más utilizado para tal propósito. **Objetivo:** Determinar la relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del Servicio UCI-Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión de 100 historias clínicas mediante un estudio prospectivo, observacional, longitudinal de tipo descriptivo en el periodo comprendido de setiembre del 2017 a mayo del 2018, sobre los problemas relacionados al medicamento y su relación con el uso de la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína. **Resultados:** Se identificaron 415 PRM, de los cuales 409 (98.3%) fue del tipo potencial y 6 (1.7%) fue real. Entre las causas de PRM identificados, 375 (90.14%) fueron interacciones medicamento- medicamento. En tratamientos mayores de 14 días con fenitoína, el promedio de PRM estuvo entre 5 a 6.75 PRM, presentándose en enfermedades como HIC, HSA aneurismática, TEC y tumor cerebral. **Conclusión:** Existe relación directa entre los días de tratamiento profiláctico con fenitoína y la incidencia de PRMs (hasta 7 días: 3 PRMs; mayor a 14 días: 6 PRMs).

Palabras clave: Terapia profiláctica antiepiléptica, fenitoína, pacientes neurocríticos, UCI, Neurocirugía, problemas relacionados al medicamento

ABSTRACT

Introduction: The neurocritical patient is defined as one who presents some pathology that affects the central nervous system (CNS) and, therefore, requires critical care. This condition can favor the development of seizures, which, in turn, can further aggravate the neurological conditions themselves. Antiepileptic prophylactic therapy plays an important role in the management of neurocritical patients at the Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital, with phenytoin being the most used drug for this purpose. **Objective:** Determine the relationship between prophylactic antiepileptic therapy with phenytoin and the incidence of problems related to the drug in neurocritical patients of the ICU-Neurosurgery Service of the HNGAI-ESSALUD. **Method.** A review of 100 medical records was carried out through a prospective, observational, longitudinal descriptive study in the period from September 2017 to May 2018, on problems related to the medication and its relationship with the use of antiepileptic prophylactic therapy with phenytoin. **Results:** 415 DRPs were identified, of which 409 (98.3%) were of the potential type and 6 (1.7%) were real. Among the identified DRP causes, 375 (90.14%) were drug-drug interactions. In treatments longer than 14 days with phenytoin, the average MRP was between 5 to 6.75, occurring in diseases such as ICH, aneurysmal SAH, ECT and brain tumor. **Conclusions:** There is a direct relationship between the days of prophylactic treatment with phenytoin and the incidence of DRPs (up to 7 days: 3 DRPs; greater than 14 days: 6 DRPs).

Keywords: Antiepileptic prophylactic therapy, phenytoin, neurocritical patients, ICU, Neurosurgery, drug-related problems.

I. INTRODUCCIÓN

El paciente neurocrítico se define como aquel que presenta alguna patología que afecta al sistema nervioso central (SNC) y, por tanto, requiere cuidados críticos, engloba las siguientes patologías: accidente cerebrovascular (ACV) ya sea isquémico o hemorrágico, traumatismo encefalocraneano (TEC), tumores resecados mediante craneotomía (incluyéndose tumores intra o extracerebrales) y pacientes postoperados que requieran cuidados críticos de cualquier patología neurológica.¹

Las patologías anteriormente mencionadas son condiciones que pueden favorecer el desarrollo de crisis epilépticas, las que, a su vez, pueden agravar aún más los propios cuadros neurológicos.²

La terapia profiláctica antiepiléptica juega un rol importante en el manejo del paciente neurocrítico, uno de los fármacos más utilizados en esta terapia es la fenitoína, este medicamento presenta tres características principales: a) posee un margen terapéutico estrecho con un índice terapéutico bajo; b) la relación entre la dosis y el nivel plasmático puede resultar impredecible debido a la gran variación interindividual; c) la cinética de metabolismo es saturable dentro del rango terapéutico, lo que significa que pequeñas variaciones de la dosis pueden producir grandes aumentos de niveles plasmáticos. Por lo que la monitorización sérica es de vital importancia y se indica cuando se sospecha de incumplimiento terapéutico, intoxicaciones o presencia de convulsiones.³

Otro de los motivos por los que monitorizar este fármaco es importante, radica en que es un fármaco que presenta muchas interacciones medicamentosas, de modo que sus concentraciones plasmáticas pueden alterarse en tratamientos concomitantes con otros medicamentos (disulfiram, isoniazida, cloranfenicol) que inhiben la metabolización de la fenitoína, produciendo un incremento de la concentración plasmática o por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas (valproato, salicilatos, bilirrubina) aumentando la fracción libre del fármaco, ambos mecanismos incrementarán los niveles plasmáticos de la fenitoína, pudiendo

provocar toxicidad aguda. Incluso a dosis terapéuticas la fenitoína posee un efecto depresor miocárdico, que debe ser vigilado.³

La dosis administrada de fenitoína, a todos los pacientes adultos, suele ser la misma, asimismo, la duración del tratamiento suele ser más de una semana, o hasta que el paciente es dado de alta y el dosaje de fenitoína solo es solicitado cuando el paciente ha presentado convulsiones.

El uso sin monitorizar de la fenitoína, puede provocar la aparición de problemas relacionados al medicamento, que puede conllevar a que no se logre el objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados⁴, es por ello que, este estudio describe el manejo de la terapia profiláctica antiepiléptica en el servicio de neurocirugía, así como, la incidencia de problemas relacionados a medicamentos, con el fin de determinar la relación entre ambas.

I.1. Planteamiento del problema

El tratamiento profiláctico con fenitoína es controversial, y no se tiene un consenso claro,⁵ en el caso de pacientes con tumor cerebral, no se recomienda por la posible incompatibilidad con los fármacos citostáticos, en el caso del HSA, señala que se puede utilizar dentro de los siete días de ocurrido el sangrado y en el caso del TEC, se sugiere su uso para prevenir crisis convulsivas tempranas (aquellas que ocurren en los siete días después de ocurrido el TEC), pero no recomiendan su uso en la prevención de crisis convulsivas tardías (aquellas que ocurren 1 semana después de ocurrido el TEC).

En el servicio de UCI-Neurocirugía del HNGAI – ESSALUD, el tiempo de tratamiento con fenitoína como profilaxis para convulsiones, es variable, ya que por lo general el paciente lo recibe durante toda su estancia hospitalaria en el servicio. Los pacientes neurocríticos presentan complicaciones por lo que, reciben múltiples medicamentos, y como la fenitoína es un fármaco inductor enzimático, la aparición de problemas relacionados al medicamento es probable.

Problema de investigación

¿Cuál es la relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del servicio UCI-Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD?

I.2. Objetivos

I.2.1 Objetivo general

Determinar la relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del Servicio UCI-Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD.

I.2.2 Objetivos específicos

- 1.-Describir las características demográficas (género, edad, enfermedad) de los pacientes neurocríticos que reciben terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína.

- 2.- Clasificar los Problemas relacionados al medicamento según tipo (potenciales y reales) de los pacientes neurocríticos que reciben terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína.

- 3.-Identificar las causas que originan los Problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos que reciben terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína.

- 4.-Establecer la relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos.

I.3. Importancia y alcance de la investigación

Las crisis convulsivas en pacientes neurocríticos, es un aspecto importante a considerar en el abordaje del tratamiento de las patologías tales como: Hemorragia subaracnoidea (HSA), Traumatismo encéfalo craneano (TEC), tumores, entre otros. La fenitoína es el principal fármaco utilizado en la terapia profiláctica de las crisis convulsivas y es de uso rutinario en el Servicio de UCI-Neurocirugía del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud. La dosis administrada suele ser la misma en todos los pacientes adultos, asimismo la duración del tratamiento suele ser de más de una semana, o hasta que el paciente sea dado de alta. Sin embargo, este fármaco es de estrecho margen terapéutico y presenta una alta incidencia de reacciones adversas o toxicidad. Es por ello la importancia de describir la terapia profiláctica con este fármaco y conocer el procedimiento del tratamiento preventivo de convulsiones y los criterios que se toman al presentarse esta complicación, así como para obtener evidencia de los problemas relacionados al medicamento que pueden presentarse en los pacientes que reciben este fármaco.

I.4. Limitaciones de la investigación

El acceso a las historias clínicas se vio afectado por el traslado de los pacientes de la UCI Neurocirugía a otros servicios u otros centros de atención.

Para la evaluación e identificación de PRM reales, se consideró las observaciones médicas, por lo que, si en la historia clínica no se mencionaba la presencia de alguna reacción adversa, no se podía catalogar como PRM real.

El dosaje de fenitoína se realizaba en caso de que el paciente presentase convulsiones, y no había un protocolo estandarizado para su realización.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

II.1. Marco teórico

1. Enfermedades neurocríticas

a) Definición

Las enfermedades neurocríticas son patologías complejas, debido a la diversidad y severidad de las lesiones, por lo que su manejo implicará la intervención de servicios como: atención Pre-Hospitalaria, Emergencias, Neurocirugía y Cuidados Intensivos.⁶

b) Clasificación

Las enfermedades neurocríticas pueden dividirse en dos grupos: las enfermedades neurocríticas traumáticas (ENT) como el traumatismo encefalocraneano (TEC) y las enfermedades neurocríticas no traumáticas (ENNT), en este grupo se encuentran patologías como: accidente cerebro vascular isquémico y hemorrágico, tumores cerebrales, infecciones del sistema nervioso y estados epilépticos. Este tipo de patologías generan un daño a nivel del cerebro, por lo que se debe realizar un tratamiento y detección de complicaciones de manera oportuna.⁶

b.1) Enfermedades neurocríticas no traumáticas:

b.1.1) Tumor cerebral

Los tumores cerebrales son producidos por crecimiento anormal de un tipo específico de célula del tejido cerebral, hay algunos que se exceptúan de este concepto, tal es el caso de los meningiomas y linfomas.⁷

Los compartimientos en los que se localizan son: supratentorial (afecta las estructuras cerebrales corticales y subcorticales), infratentorial (afecta el tronco cerebral, cerebelo y pares craneales) e intraventricular (produce hidrocefalia obstructiva).⁸

Los síntomas que se pueden producir dependen de la velocidad de crecimiento y ubicación de tumor, por ejemplo : alteraciones en el nivel de conciencia, tendencia al sueño (este es más frecuente en tumores agresivos y de expansión más rápida como son los tumores cerebrales primarios malignos de rápida evolución),

alteraciones de la personalidad (apatía, falta de interés para relacionarse y también pueden simular una depresión), hemiplejias (característico de tumores más agresivos y de las metástasis), alteraciones del equilibrio, pérdida de la visión, cefalea, crisis epilépticas (se presenta en tumores de lenta evolución, como los tumores malignos de baja agresividad pero también se puede dar por tumores agresivos. Asimismo, los tumores pueden no presentar ningún síntoma, y su hallazgo puede ser casual al realizar un TAC (Tomografía axial computarizada) o una RMN (resonancia magnética nuclear) por cualquier otro motivo.⁹

Complicaciones:

Los problemas más frecuentes son las convulsiones, presión intracraneal, edema peritumoral, los efectos adversos de la medicación usada y el tromboembolismo venoso. Un aumento de la presión intracraneal puede generar hipertensión, bradicardia, arritmias cardiacas, anormalidades electrocardiográficas y se incrementa el riesgo de desarrollar síndromes de herniación cerebral.⁷

b.1.2) Hemorragia intracerebral (HIC)

Esta patología se caracteriza porque la sangre se acumula dentro del parénquima cerebral debido a una rotura vascular no traumática, esta colección de sangre puede extravariarse al sistema ventricular o al espacio subaracnoideo, pero siempre se inicia en el tejido cerebral.¹⁰

La HIC primaria es la más frecuente, en esta se da la rotura de un vaso del encéfalo por debilitamiento de este, como consecuencia de procesos degenerativos de la hipertensión arterial o la angiopatía amiloide.¹⁰ Otras causas de HIC son la arteritis (poliarteritis nudosa o lupus eritematoso sistémico), terapia con anticoagulantes mal controlada, abuso de drogas (cocaína o anfetaminas) y otras menos frecuentes como: aneurismas saculados, malformaciones arteriovenosas, infartos con transformación hemorrágica y coagulopatías.¹¹

Complicaciones:

Las complicaciones que se pueden presentar son: trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, hidrocefalia, crisis convulsivas y elevación de la presión intracraneal (PIC).¹⁰ Otras complicaciones que también pueden presentarse son:

hemorragia gástrica, la cual se puede presentar en el 30% de los pacientes con esta patología,¹² también pueden presentarse bronconeumonía, muerte encefálica, infección urinaria y shock séptico.¹¹

b.1.3) Hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSA)

La hemorragia subaracnoidea espontánea se caracteriza por la extravasación de sangre dentro del espacio subaracnoideo, este espacio contiene el líquido cefalorraquídeo (LCR).¹³ La causa principal de HSA es la ruptura de un aneurisma intracraneal, la cual presenta una alta tasa de mortalidad y complicaciones, estos aneurismas se desarrollan en los puntos de división arterial, generalmente en el polígono de Willis o sus ramas principales.¹⁴

Entre los factores de riesgo para la HSA, se puede mencionar: la hipertensión arterial, fumar, consumo de alcohol y el uso de drogas (como la cocaína) y el sexo femenino. Otros factores son: presencia de un aneurisma de gran tamaño localizado en la arteria comunicante posterior o en el sistema vertebrobasilar), antecedente familiar de aneurisma, HSA y ciertos síndromes genéticos, como la poliquistosis renal autosómica dominante y el Síndrome de Ehlers-Danlos.¹⁵

Complicaciones:

Las complicaciones fundamentales de la hemorragia subaracnoidea son: el resangrado, el vasoespasmo, la isquemia cerebral tardía, hidrocefalia y convulsiones.¹⁶ La incidencia de convulsiones después de un HSA se ha estimado en un 20%, asimismo es un factor de riesgo de peor resultado clínico. Otras complicaciones: hiponatremia, anemia, complicaciones cardiopulmonares, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar.¹⁶

b.1.4) Infecciones del sistema nervioso

Las infecciones del sistema nervioso presentan una alta tasa de morbilidad y mortalidad.¹⁷ En base al agente que lo causa se pueden clasificar en: Bacterianas (esta comprende a la meningococcal aguda, meningococcal subaguda, abscesos, empiema subdural y mielitis-absceso epidural), víricas, micóticas, parasitarias e infecciones por toxinas bacterianas.¹⁸ Los agentes infecciosos

pueden transmitirse a través de una infección cercana, como por ejemplo una infección al oído, también puede darse a través de la sangre, vías nerviosas o a través de sistemas de derivación del líquido cefalorraquídeo que son colocados en intervenciones de neurocirugía.¹⁹

Complicaciones

Las complicaciones que se pueden presentar son la hipertensión intracraneal, edema cerebral y convulsiones.²⁰

b.1.5) Aneurisma intacto

Los aneurismas son dilataciones de los vasos sanguíneos, con mayor prevalencia en el sexo femenino. La ruptura de un aneurisma puede generar hemorragia subaracnoidea.²¹ En los pacientes con aneurismas de mayor tamaño se puede presentar déficits de pares craneales (más comúnmente parálisis del tercer par), convulsiones, déficit motor o déficit sensorial, los aneurismas intactos pueden detectarse después de realizar imágenes para dolores de cabeza, enfermedades isquémicas, períodos transitorios mal definidos, u otras razones, mientras que los aneurismas pequeños, <7 mm de diámetro, rara vez causan síntomas aneurismáticos y son los que se detectan con mayor frecuencia. El tratamiento del aneurisma intacto, puede darse por un tratamiento endovascular (en el que no hay procedimiento quirúrgico y el clipaje quirúrgico.²¹

Complicaciones:

El clipaje quirúrgico, puede conllevar complicaciones, como convulsiones, si bien refieren que el riesgo puede ser menor, se debe tener en cuenta que la presencia de convulsiones pueden afectar la calidad de vida.²² Un estudio realizado por Lai et al.²³ señala que el clip neuroquirúrgico produjo una tasa más alta de convulsiones tempranas y tardías que el tratamiento endovascular.

b.2) Enfermedades neurocríticas traumáticas

b.2.1) Traumatismo encefalocraneano (TEC)

El traumatismo encefalocraneano está referido a todo impacto que afecta la cabeza (cuero cabelludo, cerebro y vasos sanguíneos). Las etiologías que causan el TEC son varias, siendo la más frecuente los accidentes de tránsito.²⁴

Se puede clasificar de acuerdo al origen en: lesiones primarias o de impacto (fracturas, contusiones, laceraciones y lesión axonal difusa), las lesiones secundarias o complicaciones (hematomas y hemorragias intracraneales, congestión vascular cerebral (swelling), edema y lesiones isquémicas).²⁵

Asimismo, también se puede clasificar de acuerdo a la escala de coma de Glasgow en: TEC grave, cuando se presenta una puntuación entre 3 y 8, TEC moderado, cuando presenta una puntuación entre 9 y 12 y por último, TEC leve, cuando presenta una puntuación entre 13 y 15.²⁴

Complicaciones:

Las complicaciones que pueden presentarse en un paciente con TEC, son las siguientes: aumento de la PIC, crisis convulsivas, edema cerebral, hiperglucemia, hipoglucemia²⁵ y niveles bajos de sodio.²⁶

2. Problemas relacionados con medicamentos (PRM)

a) Definición:

El Segundo Consenso de Granada define al PRM como “problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados”.⁴

En el Perú, según el D.S N° 014-2011-SA, el PRM, es definido como “Problema de salud experimentado por el paciente, como resultado clínico negativo derivado de la farmacoterapia y que, por su interferencia real o potencial, no permite conseguir el objetivo terapéutico esperado o genera efectos no deseados”.²⁷

b) Clasificación

El segundo consenso de Granada⁴ adopta una clasificación basada en las tres necesidades básicas de una farmacoterapia: indicación, efectividad y seguridad, acordando clasificar a los PRMs en seis categorías:

Tabla 1. Tipos de PRM y su definición según el Segundo Consenso de Granada.⁴

TIPO DE PRM		DEFINICIÓN
PRM NECESIDAD	PRM 1	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita.
	PRM 2	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.
PRM EFECTIVIDAD	PRM 3	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación.
	PRM 4	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación.
PRM SEGURIDAD	PRM 5	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
	PRM 6	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Entendiéndose que⁴:

- Un medicamento es necesario cuando ha sido indicado para un problema de salud específico.
- Un medicamento es ineffectivo cuando no alcanza los objetivos terapéuticos esperados.
- Un medicamento es inseguro cuando produce un problema de salud o lo empeora.
- Un PRM se considera cuantitativo cuando depende de la dosis administrada, la cual puede ser insuficiente o superior.

c) Causas de los Problemas Relacionados con medicamentos

En la tabla 2 se detallan la clasificación de los PRM y sus posibles causas:

Tabla 2. Clasificación de los PRM y sus causas.²⁸

EVALUACIÓN	PRM	POSIBLES CAUSAS
NECESIDAD	1.-La farmacoterapia es necesaria	<ul style="list-style-type: none"> ● Condición de salud requiere farmacoterapia ● Requiere Terapia para Sinergismo ● Requiere Terapia Profiláctica
	2.-La farmacoterapia es innecesaria	<ul style="list-style-type: none"> ● No existe indicación terapéutica válida ● Paciente en terapia similar ● La terapia es para tratar una RAM ● Terapia farmacológica no es la más adecuada ● Dependencia física/adicción
EFECTIVIDAD	3.- Fármaco/Producto incorrecto	<ul style="list-style-type: none"> ● Existe disponibilidad de un medicamento más efectivo ● Condición de salud refractaria a medicamento ● Paciente presenta contraindicación de uso ● Forma de dosificación inadecuada por interacción medicamentosa
	4.-Dosificación Subterapéutica	<ul style="list-style-type: none"> ● Dosis incorrecta ● Frecuencia de administración inadecuada ● Duración del tratamiento inadecuada ● Administración de medicamento incorrecta ● Interacción medicamentosa ● Almacenaje incorrecto
SEGURIDAD	5.-Reacción adversa al Medicamento (RAM)	<ul style="list-style-type: none"> ● Uso del fármaco pone al paciente en riesgo o peligro ● Reacción alérgica ● Efecto no deseable por interacción medicamentosa ● Administración del medicamento incorrecta ● Cambio de dosis muy rápida
	6.-Dosificación muy alta	<ul style="list-style-type: none"> ● Dosis incorrecta ● Frecuencia de administración inadecuada ● Duración del tratamiento inadecuada ● Administración de medicamento incorrecta ● Interacción medicamentosa
CONVENIENCIA	7. El medicamento no se utiliza según prescrito/ instrucciones de uso	<ul style="list-style-type: none"> ● El producto no está disponible ● Costo alto del producto ● Paciente no puede administrar el medicamento ● Paciente no puede tragar el medicamento ● Paciente no comprende las instrucciones ● Paciente prefiere no utilizar el medicamento

II.2. Antecedentes

Iyer et al. (India, 2018) realizaron un estudio prospectivo, observacional, de cohorte y comparativo en el que investigaron y compararon los patrones de los **problemas relacionados con medicamentos** en pacientes ingresados en un hospital de enseñanza terciaria, entre pacientes que reciben medicamentos de estrecho margen terapéutico y aquellos que recibían medicamentos que no eran de estrecho margen terapéutico. Este estudio abarcó 200 pacientes. Entre los fármacos de estrecho margen terapéutico incluidos en el estudio estaba la **fenitoína**, y una de las estancias hospitalarias fue la **Unidad de Cuidados Intensivos**. Este estudio utilizó el sistema de clasificación de PRMs de la Red europea de atención Farmacéutica (v7.0). El **PRM de mayor incidencia** fue la de **interacción medicamentosa**, encontrando un mayor porcentaje en el grupo de pacientes que usaban medicamentos de estrecho margen terapéutico, asimismo estas interacciones fueron del **tipo potencial**. Solo el 9% de pacientes presentaron reacciones adversas al medicamento, entre los medicamentos que los produjeron figuran las cefalosporinas, drogas para la tuberculosis y las estatinas, no se hace mención a la fenitoína. Asimismo, se encontró que el 60% de pacientes recibían más de 10 medicamentos y que ellos presentaron mayor número de PRMs.²⁹

Adam Wu et al. (EE. UU, 2013) realizaron un ensayo prospectivo, aleatorizado que examinó el uso de fenitoína para la **profilaxis** de las crisis postoperatorias en pacientes con metástasis cerebrales supratentoriales o gliomas en resección quirúrgica, debido a que no hay un consenso claro en lo referente a profilaxis anticonvulsivante. Los pacientes que entraron al estudio no debían tener historia de convulsiones anteriores a la cirugía, asimismo de tener niveles normales de electrolitos y de enzimas hepáticas. De un total de 123 pacientes, se dividió al azar en dos grupos, el primer grupo recibió **fenitoína** (grupo con profilaxis) y el segundo no recibió el fármaco (grupo control). El grupo con profilaxis recibió dosis de carga de fenitoína de 15 mg / kg IV en la sala de operaciones antes de comenzar la craneotomía, seguidos de 100 mg cada 8 horas (por vía oral o intravenosa) durante

los 7 días posteriores a la operación, y luego disminuyeron gradualmente a partir del octavo día, con una dosis de 100 mg cada dos días hasta la interrupción. La diferencia en la frecuencia de convulsiones en ambos grupos no fue significativa, siendo estas 18% y 24%, para el grupo control y grupo profiláctico, respectivamente; asimismo las convulsiones con mayor grado de significancia se presentaron en un 3% del grupo control frente a 2% del grupo con profilaxis. En lo referente a los **eventos adversos** estos se presentaron en un 18% en el grupo con profilaxis frente a 0% del grupo control. Este estudio concluye que se debe evaluar el uso rutinario de fenitoína como profilaxis de crisis postoperatorias, ya que, según lo obtenido, aún en el grupo control, la frecuencia de convulsiones fue baja y solo un pequeño porcentaje de las que se presentaron fueron clínicamente significativas.³⁰

Tremont-Lukats et al. (EE. UU, 2008) realizaron un metaanálisis cuyo objetivo fue estimar la efectividad de la **profilaxis** anticonvulsivante en personas con tumores cerebrales y estimar las tasas de eventos adversos en los ensayos clínicos identificados. Se estudiaron los siguientes fármacos antiepilépticos: **fenitoína**, fenobarbital y valproato de sodio. De los resultados que se obtuvieron se concluyó que no hubo diferencias en cuanto a la prevención de la primera crisis convulsiva en el grupo tratado con antiepilépticos del grupo sin tratamiento. Asimismo, la tasa de **reacciones adversas** fue mayor en el grupo tratado con fármacos antiepilépticos.³¹

Kale (Turquía, 2018) investigó sobre el papel de los fármacos antiepilépticos en pacientes sometidos a craneotomía debido a diversas patologías intracraneales. Se realizó una revisión retrospectiva en pacientes adultos sometidos a craneotomía entre enero de 2013 y junio de 2017. Se incluyeron los resultados de 282 pacientes que no tenían un historial de convulsiones y tenían craneotomías por diversos motivos. En todos los pacientes con craneotomía planificada, los AED profilácticos se iniciaron antes de la operación. La incidencia de convulsiones postoperatorias fue de 17.7% cuando se consideraron todos los pacientes sometidos a craneotomía. El agente anticonvulsivo más utilizado fue la **fenitoína (75,2%)**. No se produjo una reacción antiepiléptica grave que requiera la interrupción del

tratamiento. Concluyó que el tratamiento antiepiléptico profiláctico de los pacientes sometidos a craneotomía no se debe continuar más allá de la primera semana perioperatoria si no hay una lesión cerebral grave. La ubicación intra o extraaxial del tumor afecta la profilaxis.³²

Ap et al. (India, 2014) observaron que en pacientes con lesión cerebral traumática (TEC) que no mejoraron como se esperaba, los niveles séricos de fenitoína estaban en el rango tóxico y que su sensorio mejoró con la modificación de la dosis. Esto los llevó a estudiar el uso de fenitoína en pacientes con traumatismo cerebral. Determinaron la prevalencia de la toxicidad de fenitoína en pacientes con TEC y estudiaron la idoneidad de usar el peso corporal ideal (IBW) para guiar la dosificación de fenitoína. La cohorte del estudio incluyó a 100 pacientes adultos consecutivos con una lesión cerebral traumática leve o moderada a los que se les administró fenitoína basada en el IBW. Los niveles séricos de fenitoína y albúmina se midieron el día 4 después de la administración de la dosis de carga y se obtuvo el peso corporal real cuando era posible. Se utilizó el Chi cuadrado para comparar las variables categóricas, la prueba t de Student para las variables continuas y el análisis de regresión multivariable para obtener factores de riesgo independientes. Se observó **toxicidad clínica** en el 15% de los pacientes y toxicidad bioquímica en el 36%. Se concluyó que la prevalencia de toxicidad bioquímica de la **fenitoína** fue alta, siendo la administración intravenosa y la sobrestimación del peso, los factores de riesgo independiente de mayor proporción, por lo que es necesario realizar un mejor cálculo del peso, utilizando la circunferencia abdominal, circunferencia de cuello y talla.³³

Delgado-López et al. (España, 2020), realizaron la investigación titulada “Profilaxis antiepiléptica en meningiomas: revisión sistemática y metaanálisis (Seizure prophylaxis in meningiomas: A systematic review and meta-analysis)”, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la profilaxis antiepiléptica en la prevención de crisis postoperatorias en pacientes con meningioma sin historia previa de crisis, este estudio realizó una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis. En los estudios revisados en esta investigación, los **fármacos más empleados** fueron el levetiracetam y la **fenitoína**, **la duración de la profilaxis fue muy variable**, y algunos estudios no lo describieron. En conclusión, **esta revisión no apoya la profilaxis antiepiléptica en pacientes sin historia anterior de crisis**, asimismo menciona que tampoco se tiene una recomendación firme en contra debido a cuestiones metodológicas, sesgos y la infraestimación de la incidencia de crisis postoperatorias. Mencionan también que se debe evaluar el costo y efectos adversos, tomando en cuenta estos factores, señalan que el levetiracetam es más favorable frente a la fenitoína.³⁴

II.3.- Bases teóricas

1. Terapia profiláctica antiepiléptica

a) Definición

Patologías como el accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, hemorragia subaracnoidea, tumores cerebrales y traumatismo encefalocraneano; pueden favorecer el desarrollo de crisis epilépticas, las cuales consiguen agravar aún más los propios cuadros neurológicos. El uso de fármacos antiepilépticos puede disminuir el daño neurológico, pero también está relacionado con un retraso en la recuperación.²

Las convulsiones son una complicación frecuente en las patologías mencionadas anteriormente, y pueden producir aumento de la presión intracraneana, hipoxia, sangrado posterior a una hemorragia subaracnoidea, afectando de esta manera el estado neurológico del paciente y aumentando la morbi-mortalidad.⁵

Algunos de los fármacos antiepilépticos más utilizados son la fenitoína, ácido valproico y fenobarbital, estos fármacos son usados de manera frecuente en la práctica clínica, pero también su uso es controversial, ya que si bien son una alternativa efectiva también pueden conllevar a peores resultados y un retraso en la recuperación, esto debido a su estrecho margen terapéutico, reacciones adversas y características farmacocinéticas.⁵

b) Recomendaciones sobre profilaxis anticonvulsiva en enfermedades neurocríticas

b.1. Tumor cerebral

En el año 2020, la Guía de Práctica Clínica EANO-ESMO (Asociación Europea de Neurooncología - Sociedad Europea de Oncología Médica)³⁵ para profilaxis, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las complicaciones neurológicas y vasculares de tumores cerebrales primarios y secundarios, señaló las siguientes recomendaciones en referente a las convulsiones en esta enfermedad.

- La profilaxis anticonvulsiva primaria no está indicada en pacientes con tumor cerebral [EANO: I, D; ESMO: I, D].
- El levetiracetam y lamotrigina son las opciones preferidas de primera elección debido a su eficacia y buena tolerabilidad general [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/a].
- Los pacientes con tumor cerebral que hayan sufrido crisis epilépticas y no sean candidatos a cirugía deben recibir profilaxis secundaria hasta lograr el control local [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/a].
- Los anticonvulsivantes inductores de enzimas deben evitarse en pacientes con tumores cerebrales [EANO: III, D; ESMO: III, D].

b.2. Hemorragia intracerebral (HIC)

La Guía de actuación clínica en la hemorragia intracerebral,¹⁰ brinda las siguientes recomendaciones frente a las convulsiones:

1. La presencia de crisis convulsivas requiere la administración de fármacos antiepilépticos (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A).
2. No está indicado el tratamiento profiláctico con fármacos antiepilépticos (nivel de evidencia 3, grado de recomendación B).

Asimismo, la Guía para el manejo de pacientes con hemorragia intracerebral espontánea de la American Heart Association/American Stroke Association del año 2022,³⁶ muestran las siguientes recomendaciones:

Tabla 3. Recomendaciones para convulsiones y fármacos anticonvulsivantes en HIC.³⁶

COR	LOE	Recomendaciones
I	C-LD	1. En pacientes con HIC espontáneo, estado de conciencia deteriorado y convulsión electrográfica confirmada, los fármacos anticonvulsivos deben ser administrados para reducir la morbilidad.
I	C-EO	2. En pacientes con HIC espontáneo y convulsiones clínicas, los fármacos anticonvulsivos son recomendados para mejorar los resultados funcionales y prevenir el daño cerebral por convulsiones recurrentes prolongadas.
2a	C-LD	3. En pacientes con HIC espontáneo, estado mental anormal o fluctuante sin explicación o con sospecha de convulsiones con electroencefalograma continuo (≥ 24 h) , es razonable diagnosticar convulsión electrográfica y descargas epileptiformes.
3: Sin beneficio	B-NR	4. En pacientes con HIC sin evidencia de convulsiones la profilaxis anticonvulsiva no es beneficiosa para mejorar resultados funcionales, convulsiones tardías ni mortalidad.

b.3. Hemorragia subaracnoidea

Las Directrices para el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea por aneurisma: Una declaración para los profesionales de la salud de un grupo especial de redacción del Stroke Council, American Heart Association del año 2012,¹⁵ brinda las siguientes recomendaciones:

- La administración de anticonvulsivos profilácticos se puede considerar en el período post hemorrágico inmediato (Clase IIb, Nivel de evidencia B).
- No se recomienda el uso habitual de anticonvulsivantes a largo plazo (Clase III, Nivel de evidencia B) pero se puede considerar para pacientes con factores de riesgo como convulsiones previas, hematoma parenquimatoso, infarto o aneurismas de la arteria cerebral media (Clase IIb, Nivel de Evidencia B)

Las Directrices de la Organización Europea de Accidentes Cerebrovasculares para el tratamiento de los aneurismas intracraneales y la hemorragia subaracnoidea del año 2013,³⁷ da las siguientes recomendaciones para el manejo de convulsiones:

- Se debe administrar tratamiento antiepiléptico en pacientes con convulsiones clínicamente aparentes (GCP)
- No hay evidencia que apoye el uso profiláctico de fármacos antiepilépticos (clase IV, nivel C)

b.4. Traumatismo encefalocraneano

Las pautas para el manejo de la lesión cerebral traumática (Guidelines for the Management of Traumatic Brain Injury) de la Fundación NHS de los Hospitales Universitarios de Sussex del 2022,³⁸ indica las siguientes pautas para la profilaxis de convulsiones:

Tabla 4. Profilaxis y manejo de convulsiones en el TEC.³⁸

Recomendación	Justificación
Evitar convulsiones	La actividad convulsiva en el período postraumático temprano después de una lesión en la cabeza puede causar daño cerebral secundario como resultado del aumento de las demandas metabólicas, aumento presión intracraneal y liberación excesiva de neurotransmisores
Fármacos	<p>*Hay pruebas de que los fármacos antiepilépticos profilácticos reducen las convulsiones tempranas, pero esto no está respaldado por una reducción en las convulsiones tardías</p> <p>* Las pautas de consenso sugieren que el uso profiláctico de fármacos antiepilépticos durante 1 semana es adecuado</p> <p>* El ensayo MaST-PROPHYLAXIS (actualmente reclutando) puede demostrar si levetiracetam o fenitoína son más efectivos para la profilaxis.</p> <p>* Alternativas: carbamazepina, valproato de sodio (precaución en relación con tasas de mortalidad más altas)</p> <p>*Consulte las pautas separadas de DEA (ver Microguía) para la dosificación</p>

Asimismo, en la tabla 5 se muestran las recomendaciones de la Fundación de Trauma Cerebral para el Manejo de lesión cerebral traumática severa” del año 2017.³⁹

Tabla 5. Recomendaciones para profilaxis de convulsiones en el TEC.³⁹

	Recomendaciones: nivel II A
Profilaxis de convulsiones	<ul style="list-style-type: none"> ● No se recomienda el uso profiláctico de fenitoína o valproato para prevenir las convulsiones postraumáticas tardías ● Se recomienda la fenitoína para disminuir la incidencia de convulsiones postraumáticas temprana (dentro de los 7 días de la lesión), cuando se cree que el beneficio general supera las complicaciones asociadas con dicho tratamiento. Sin embargo, las convulsiones postraumáticas tempranas no se han asociado con peores resultados. ● En la actualidad, no hay pruebas suficientes para recomendar el levetiracetam en comparación con la fenitoína con respecto a la eficacia en la prevención de las convulsiones postraumáticas tempranas y la toxicidad.

b.5. Infecciones del sistema nervioso

En la meningitis neumocócica, las convulsiones se presentan en alrededor del 30% de los casos, esto puede influir en la mortalidad, por lo que se ha recomendado realizar la profilaxis con anticonvulsivos en todos los adultos con meningitis neumocócica, así también en pacientes con meningitis de otra causa que presenten antecedentes convulsivos o lesiones cerebrales previas de origen traumático o vascular, o en quienes se considere que las convulsiones podrían aumentar la morbilidad, como por ejemplo en los ancianos o en los enfermos con insuficiencia respiratoria crónica. Se realiza la administración de fenitoína sódica por vía endovenosa, a dosis inicial de 18 mg/kg, que se continúa, 24 horas más tarde, con la dosis habitual de mantenimiento de 2 mg/kg/8 horas por vía endovenosa u oral. Es necesario determinar los niveles plasmáticos de fenitoína a las 48 horas del tratamiento, a fin de ajustar la dosis (niveles protectores: 10-20 mcg/mL). Se puede continuar por vía oral cuando sea posible y se mantiene durante el tratamiento de la meningitis (habitualmente 10 días). Si el paciente ya había presentado convulsiones previamente, o lo hace durante el tratamiento, se debe continuar un

tratamiento anticomitial prolongado según la evolución del EEG y criterio especializado.²⁰

Asimismo, en pacientes con absceso cerebral la incidencia de crisis convulsiva se presenta entre un 25 y 45% de los casos, por lo que también se puede dar el uso profiláctico con fenitoína o carbamazepina.²⁰

b.6. Aneurisma intacto

El uso de fármacos antiepilépticos para prevenir las convulsiones es usual pero no se tiene un consenso claro. Un estudio realizado por Daou et al.⁴⁰, sobre profilaxis de convulsiones en la reparación de aneurismas intactos, en el que utilizaron el levetiracetam como fármaco profiláctico, concluyeron que la incidencia de convulsiones fue baja y que el uso de levetiracetam no confiere una reducción de convulsiones o una mejora en el paciente. Asimismo, un estudio realizado por Raper et al.⁴¹, señala que el uso de fármacos antiepilépticos antes o después de la intervención en el hospital o después del alta no tuvo efecto sobre la incidencia de convulsiones tempranas o tardías.

c) Fármacos antiepilépticos (FAEs)

Los fármacos antiepilépticos antiguos (primera generación) presentan múltiples efectos adversos que están asociados a su farmacocinética, como reacciones adversas, interacciones farmacocinéticas e interacciones farmacodinámicas. Dentro de este grupo el más utilizado, por su eficacia y amplio uso en el tratamiento de la epilepsia, estatus epiléptico y crisis convulsiva es la fenitoína. El ácido valproico y fenobarbital que también pertenecen a este grupo no cuentan con la evidencia suficiente para ser usados como profilaxis anticonvulsiva.⁵ Los fármacos antiepilépticos que surgieron después del año 2000, son denominados de tercera generación, estos fármacos se caracterizan por tener una mejor cinética, menor interacción entre medicamentos y menos efectos adversos.⁴²

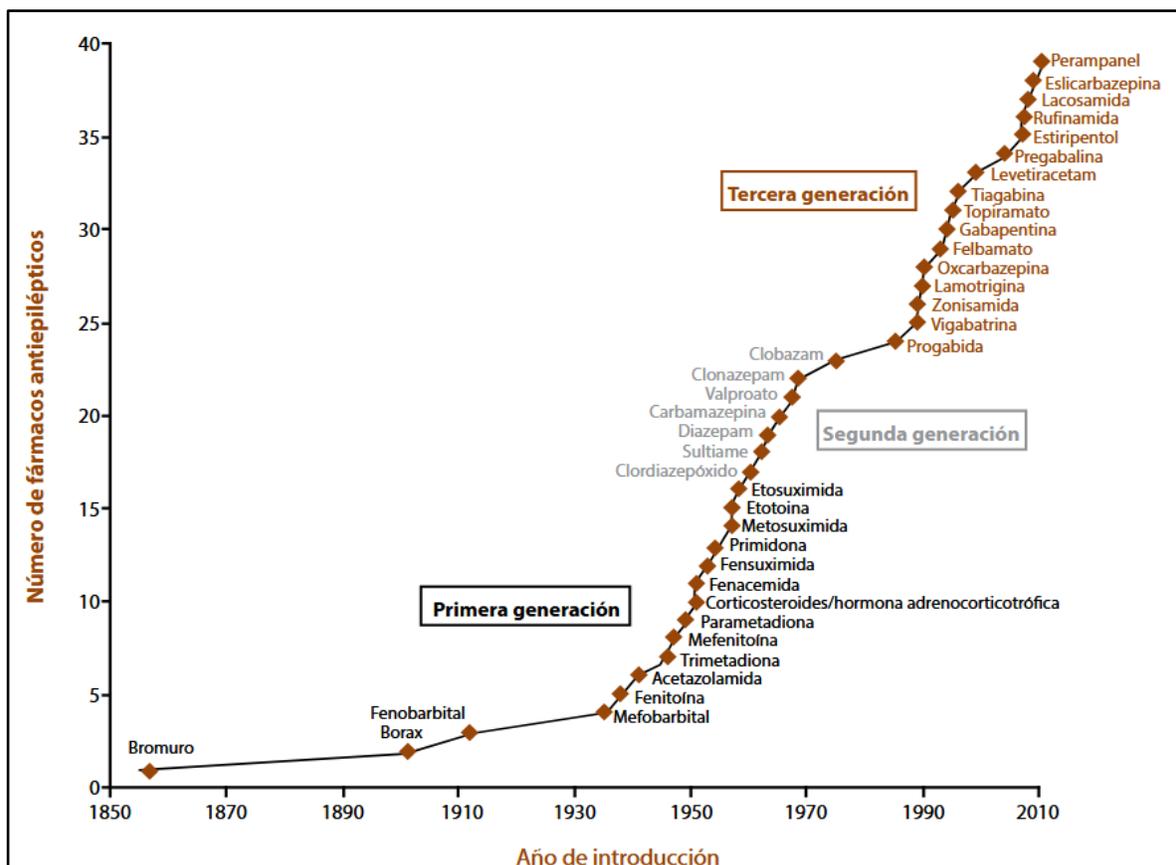


Figura 1. Introducción de fármacos antiepilépticos en el mercado desde 1857 hasta 2012.⁴³

2. Fenitoína

2.1. Descripción

La fenitoína, químicamente denominada 5,5-difenilimidazolidina-2,4-dione,⁴⁴ es clasificado como un derivado de la Hidantoína.⁴⁵ Es un fármaco muy liposoluble, por lo que sus concentraciones cerebrales son de 3 a 5 veces superiores a las concentraciones plasmáticas. Esta característica, también lo hace inadecuado para su uso por vía intramuscular e intravenosa, ya que para ser usado por vía intravenosa se deben usar vehículos como etanol y propilenglicol, los cuales podrían estar relacionados con efectos locales como (quemazón local, dolor) y efectos sistémicos (hipotensión, arritmias).⁴⁶

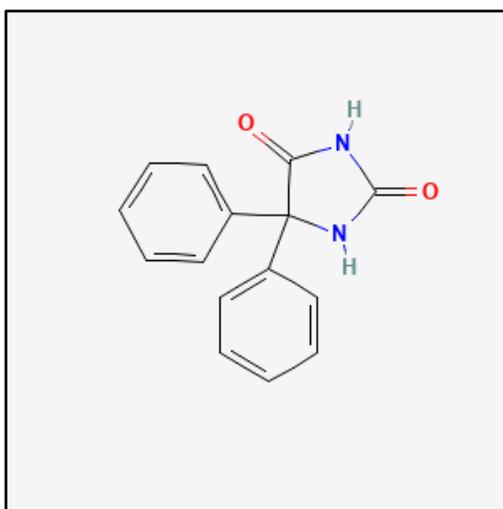


Figura 2. Estructura química de la fenitoína.⁴⁵

2.2 Indicaciones

La fenitoína es un fármaco anticonvulsivante eficaz en convulsiones parciales y tónico-clónicas, asimismo es utilizado en el tratamiento de convulsiones que ocurren durante o luego de neurocirugías o traumatismos de cráneo severos,⁴⁷ pero no es eficaz en crisis generalizadas mioclónicas o de ausencia y hasta puede exacerbarlas, por lo que no es de elección en epilepsia generalizada idiopática, también puede utilizarse en las convulsiones de la eclampsia.⁴⁸ En cardiología tiene uso como antiarrítmico, en dermatología se ha propuesto su utilización en patologías como escleroderma lineal y epidermólisis bullosa.³

2.3. Farmacocinética

La fenitoína es metabolizada por un mecanismo saturable y sigue una cinética de depuración de orden no lineal (esto indica que su depuración se da a concentraciones fijas en determinado tiempo, independientemente de su concentración sanguínea), esta característica hace que la fenitoína pueda alcanzar niveles tóxicos. La fenitoína es un fuerte inductor del sistema hepático microsomal, por lo que induce el metabolismo de múltiples fármacos.⁴⁷

Tabla 6. Propiedades farmacocinéticas de la fenitoína.³

Fracción absorbida (%)	85 - 90
T _{máx} (h)	4-12
Volumen de distribución (l/kg)	0.5-0.8
Unión a proteínas (%)	90-93
LCR/plasma (%)	10
Plasma fetal/materno (%)	100
Cerebro/plasma (%)	75-150
Fracción excretada por vía renal (%)	1-5
Semivida (h):	
adultos	8-60
niños	12 - 22
Intervalo de administración (h)	12-24
Tiempo para alcanzar el estado estacionario (días):	
adultos	1.5-12.5
niños	
Metabolitos activos	No
Relación dosis/nivel	Mala
Intervalo terapéutico (µg/mL)	10-20

2.4. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción de la fenitoína es unirse a los canales de sodio y mantenerlos inactivos,⁴⁸ de esta manera interfiere con la conducción axonal y evita la propagación de la actividad epileptogénica.⁴⁹

Asimismo, se le atribuye una acción estabilizante de membrana, que se aprecia también en tejidos como el músculo esquelético y cardíaco, por lo que también es utilizado como antiarrítmico. Otras acciones a nivel celular que se producen cuando la dosis supera el intervalo terapéutico, son: las postsinápticas (facilitación de la inhibición por GABA o reducción de la transmisión por aminoácidos excitatorios) y presinápticas (bloqueo de la entrada de calcio en la neurona y por tanto de la liberación de neurotransmisores).³

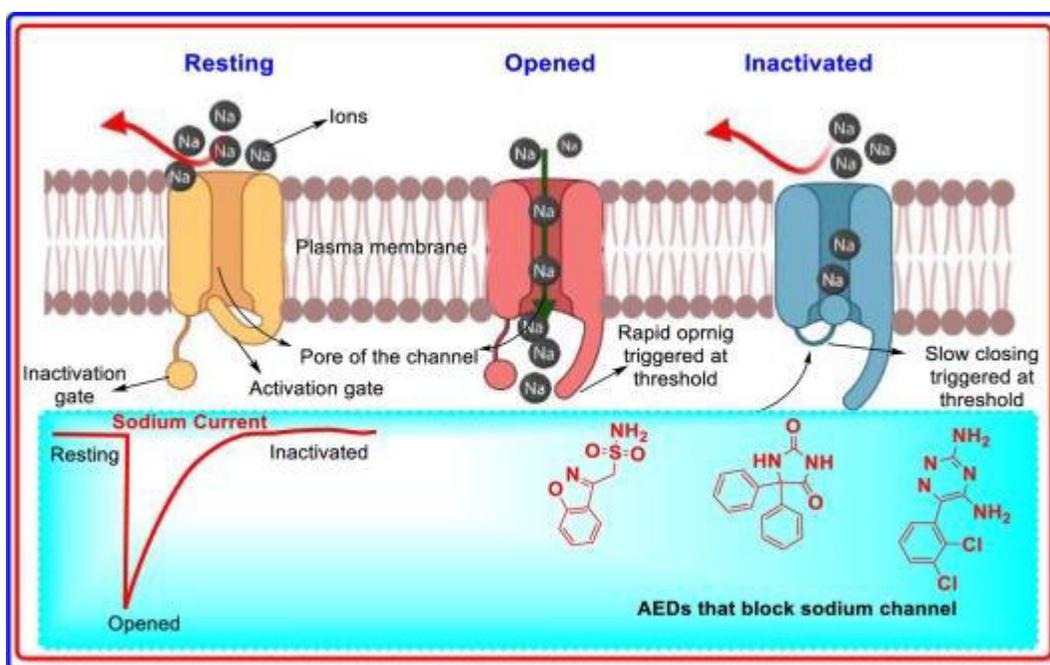


Figura 3. Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos sobre el canal de sodio.⁵⁰

2.5.- Interacciones Medicamentosas

Tabla 7. Interacciones de medicamentos con fenitoína.³

Medicamentos	Efecto
Carbamazepina, ácido fólico, dexametasona y rifampicina	Aumentan el metabolismo de fenitoína, reduciendo sus concentraciones plasmáticas.
Ácido valproico, isoniazida, cimetidina, fenilbutazona, cloranfenicol y sulfonamidas	Inhiben en mayor o menor medida el metabolismo de fenitoína, aumentando por tanto sus niveles plasmáticos
Salicilatos, valproato, fenilbutazona y sulfonamidas	Desplazan a la fenitoína de su unión a proteínas plasmáticas, aumentando los niveles de fenitoína libre
Cisplatino o cis-diaminodicloroplatino (citostático)	Disminuye los niveles plasmáticos de fenitoína.
Teofilina, metadona, los esteroides prednisolona y dexametasona, valproato, contraceptivos orales, corticosteroides, anticoagulantes orales, furosemida, quinidina y vitamina D	Fenitoína induce el sistema del citocromo P450, con lo que disminuye los niveles de algunos fármacos.
Cafeína, teofilina (metilxantinas)	Interacciones a nivel farmacodinámico de la fenitoína, fármacos que reducen su eficacia anticonvulsivante, aumentando la dosis eficaz.

2.6 Reacciones adversas:

Las reacciones adversas de la fenitoína dependen de diferentes causas.

Tabla 8. Reacciones adversas de la fenitoína y las causas que lo originan.³

Causa	Reacción adversa
Por la vía de administración	La administración endovenosa rápida de fenitoína puede provocar arritmias cardíacas acompañadas o no de hipotensión o depresión del SNC
Por la dosis	Puede producir signos neurológicos relacionados al cerebelo y sistema vestibular: nistagmo, ataxias, discinesias, estupor y coma, que suelen aparecer con niveles plasmáticos del fármaco superiores a 20 µg/ml.
Sin relación aparente con la dosis	*Hiperplasia gingival, *Reacciones idiosincráticas de intolerancia al fármaco: hepatotoxicidad con hepatomegalia, anorexia, mialgias, artralgias, edema facial, displasia medular con anemia megaloblástica y signos cutáneos.

II.4. Glosario de términos

Convulsiones (crisis convulsivas)

También se le puede denominar como crisis epilépticas.⁵¹ Se da cuando la actividad eléctrica en el cerebro es anormal, súbita y excesiva, la cual puede causar alteraciones en el sistema nervioso autónomo y alteraciones a nivel de la conciencia o en el sistema nervioso sensitivo.⁵²

Craneotomía

Es un procedimiento neuroquirúrgico en el que se realiza una apertura del cráneo con el fin de realizar una intervención quirúrgica terapéutica en el espacio intracraneal.⁵³

Farmacocinética

Se refiere al cambio que se produce en la concentración del fármaco durante el proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción.⁵⁴

Farmacodinamia

Se refiere a los efectos que produce el fármaco en su sitio de acción.⁵⁴

Interacción medicamentosa

Se da cuando el efecto de un medicamento se ve afectado por la administración previa o simultánea de otro medicamento, esta interacción puede producir un beneficio en el efecto terapéutico, o de lo contrario, puede generar la aparición de una RAM.⁵⁵

Reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Se define como una respuesta a un medicamento que es nocivo y no intencionado.⁵⁶

III. HIPÓTESIS Y VARIABLES

III.1. Hipótesis

Hipótesis nula: La terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína no se relaciona con la incidencia de problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del Servicio UCI-Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD.

Hipótesis alterna: La terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína se relaciona con la incidencia de problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del Servicio UCI-Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD.

III.2. Variables

- Variable dependiente: Problemas relacionados al medicamento
- Variable independiente: Terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína

Tabla 9. Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INSTRUMENTOS	INDICADORES	ESCALA	UNIDADES DE MEDIDA
Variable independiente Terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína	Terapia que utiliza el fármaco fenitoína para la prevención de convulsiones.	Revisión de la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína a través de las historias clínicas, kardex de enfermería y se participará de la visita médica diaria.	Dosis del medicamento	Historia clínica Kardex de enfermería	Cantidad de medicamento administrado	cuantitativo	cantidad
			Duración del tratamiento		Intervalo de administración de dosis	cuantitativo	cantidad
					Número de días de tratamiento	cuantitativo	cantidad
Variable dependiente Problemas relacionados al medicamento	Problema de salud experimentado por el paciente, como resultado clínico negativo derivado de la farmacoterapia y que, por su interferencia real o potencial, no permite conseguir el objetivo terapéutico esperado o genera efectos no deseados	Identificación de los PRM a través del análisis del formato de seguimiento farmacoterapéutico y revisión de guías clínicas.	PRM Necesidad	Formato de seguimiento farmacoterapéutico HNGAI (lado A)	Nº PRM Necesidad real	cuantitativo	cantidad
			PRM Efectividad		Nº PRM Necesidad potencial	cuantitativo	cantidad
				Nº PRM Efectividad real	cuantitativo	cantidad	
				Nº PRM Efectividad potencial	cuantitativo	cantidad	
				PRM Seguridad	Nº PRM Seguridad real	cuantitativo	cantidad
			Nº PRM Seguridad potencial		cuantitativo	cantidad	

Fuente: Elaboración propia

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. Área de estudio

El presente estudio se realizó en el Servicio de UCI-Neurocirugía del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de nivel III-2 (12°03'34"S 77°01'20"O / -12.0595657, -77.0222618), ubicado en la Av. Grau 800 Cercado de Lima, el cual brinda atención médica en el área de consultas externas y hospitalización.

IV.2. Diseño de investigación

Es un estudio prospectivo, observacional, longitudinal de tipo descriptivo que se realizó en el periodo comprendido entre setiembre del 2017 y mayo del 2018.

IV.3. Materiales y muestra

IV.3.1. Materiales

100 historias clínicas de pacientes neurocríticos hospitalizados en el Servicio de UCI-Neurocirugía del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud durante los meses de setiembre del 2017 a mayo del 2018, cumplieron los criterios inclusión y exclusión y fueron revisadas.

Criterios de Selección

Historias clínicas que cumplieron lo siguiente:

a) Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedades neurocríticas traumáticas (Traumatismo craneoencefálico) y no traumáticas (accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, tumores cerebrales, infecciones del sistema nervioso, hemorragia subaracnoidea y aneurisma cerebral).
- Pacientes con tratamiento de fenitoína durante su hospitalización.

b) Criterios de exclusión:

- Pacientes con edad inferior a 18 años.
- Pacientes en “estado epiléptico” con o sin sedoanalgesia.
- Pacientes en estado fisiológico especial: embarazo o lactancia.
- Pacientes con historia de alcoholismo severo
- Pacientes con lesión anterior en la cabeza, con aparición de convulsiones antes de la lesión u otra afección neurológica previa diferente a las mencionadas que podrían predisponer al paciente a convulsiones.
- Pacientes que utilicen medicamentos anticonvulsivos antes de su hospitalización.

IV.3.3. Unidad de análisis

Historia clínica del paciente con tratamiento de fenitoína, hospitalizado en el servicio de UCI-Neurocirugía del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

IV.4. Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información

IV.4.1. Materiales

- **Historias clínicas, Kardex de enfermería:** Para la recolección de datos concernientes a la medicación diaria, observaciones diarias del médico tratante y pruebas de laboratorio.
- **Formato de seguimiento Farmacoterapéutico (ANEXO 3):** Los datos recolectados se recogieron en el formato de Seguimiento Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud (lado A), a este se le añadió una sección de pruebas de laboratorio y observaciones diarias de los pacientes (ANEXO 4: **Ficha de recolección de datos**)
- **Base de datos de los pacientes neurocríticos (ANEXO 5)** Para realizar el registro de los Problemas Relacionados al Medicamento por paciente, así como tener información relevante de ellos (diagnóstico, terapia recibida, crisis convulsivas).

- Base de datos para determinar las interacciones entre medicamentos:
Medscape interaction checker
- **Guías clínicas** del tratamiento profiláctico anticonvulsivo por cada enfermedad.

TUMOR CEREBRAL:

- ❖ Guía de Práctica Clínica EANO-ESMO 2020 (Asociación Europea de Neurooncología - Sociedad Europea de Oncología Médica).

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

- ❖ Guía de actuación clínica en la hemorragia intracerebral ,2013.
- ❖ Guía para el manejo de pacientes con hemorragia intracerebral espontánea: Una guía de la American Heart Association/American Stroke Association del año 2022.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

- ❖ Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association, 2009.
- ❖ Directrices de la Organización Europea de Accidentes Cerebrovasculares para el tratamiento de los aneurismas intracraneales y la hemorragia subaracnoidea del año 2013.

TRAUMATISMO ENCEFALOCRANEANO

- ❖ Guidelines for the Management of Traumatic Brain Injury de la Fundación NHS de los Hospitales Universitarios de Sussex ,2022
- ❖ Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, fourth edition, 2017.

IV.4.2. Método

El estudio se realizó utilizando el Formato de Seguimiento Farmacoterapéutico del Servicio de Farmacia de Dosis Unitaria (lado A) en el Servicio de UCI – Neurocirugía del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Este método consistió en la revisión diaria de la historia clínica de los pacientes hospitalizados en el servicio anteriormente mencionado, seguido del registro de los datos mencionados en el Formato de Seguimiento Farmacoterapéutico.

Al Formato de Seguimiento Farmacoterapéutico del Servicio de Farmacia se le agregó una sección de pruebas de laboratorio y observaciones, en esta última se realizó anotaciones como el dosaje de fenitoína y alguna información relevante del paciente.

IV.4.3. Procedimiento

Etapas del procedimiento de Recolección de Datos:

A) Selección de las Historias clínicas

Al término de la visita médica, se procedió con la revisión de las Historias clínicas y se incluyó a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. En la fecha de estudio que fue de setiembre 2017 a mayo 2018, se logró incluir a 100 pacientes.

B) Registro de información

- Se procedió con el registro diario de la información del paciente, medicación, en el Formato de Seguimiento Farmacoterapéutico (lado A) (Anexo 3).
- Se anotó también en Ficha de recolección de datos (Anexo 4), las observaciones diarias de los médicos, dosaje de fenitoína y pruebas de laboratorio.
- Se recurrió al Kardex de enfermería para complementar la información de la medicación prescrita.

C) Análisis de datos:

1) Datos Demográficos y de salud

Se procedió a definir a la población de estudio, en base al género, edad y enfermedad correspondiente.

2) Descripción de la terapia profiláctica

Mediante el Formato de Seguimiento Farmacoterapéutico se obtuvo los datos que nos refirieron la duración de tratamiento y la dosis que el paciente recibió para describir la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína.

3) Identificación de PRM

- Se utilizó el Segundo consenso de Granada para la clasificación de los PRM, asimismo se concluyó como real, cuando este se presentó en el paciente durante su hospitalización en el servicio de UCI-Neurocirugía, caso contrario se señaló como potencial.
- Los PRM de necesidad se identificaron al contrastar el tratamiento recibido en el Servicio de UCI –Neurocirugía, con lo referido en las guías clínicas y los protocolos de dicho Servicio.
- Las interacciones medicamentosas identificadas utilizando el programa “Medscape Interaction Checker fueron catalogadas como PRM de efectividad o PRM de Seguridad, en base a lo que originaba tal interacción.
- Se consideró como PRM de seguridad a aquella reacción adversa provocada por la fenitoína y que estaba registrada en la Historia clínica.

4) Registro en la Base de Datos

- La información recolectada en los Formatos de Seguimiento Farmacoterapéutico fue trasladada a una Base de datos de los pacientes neurocríticos en Microsoft Office Excel 2010 ® (Anexo 5), la cual contiene datos como: Siglas del nombre del paciente, género, diagnóstico, CIE10,

presencia o no de convulsiones, dosis de fenitoína, tiempo de tratamiento, identificación y clasificación de PRM.

5) Consideraciones Éticas

Este estudio contó con la autorización del Comité de Ética del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen con el objeto de garantizar a la población que participe en el estudio de un marco común de respeto a los principios de seguridad, fiabilidad y confidencialidad.

IV.5. Análisis estadístico

Se realizó un análisis de los datos recolectados, estos fueron procesados mediante el programa Excel para la realización de los cuadros y tablas. Asimismo, se utilizó el programa estadístico STATA.

V. RESULTADOS

4.1.- Datos demográficos y de salud de la población estudiada

Del total de 100 pacientes neurocríticos hospitalizados en el Servicio de UCI-Neurocirugía del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud evaluados durante los meses de Setiembre del 2017 a mayo del 2018, el 90% (N°: 90) corresponde a pacientes con enfermedades neurocríticas no traumáticas y el 10% (N°: 10) corresponde a pacientes con enfermedades neurocríticas traumáticas.

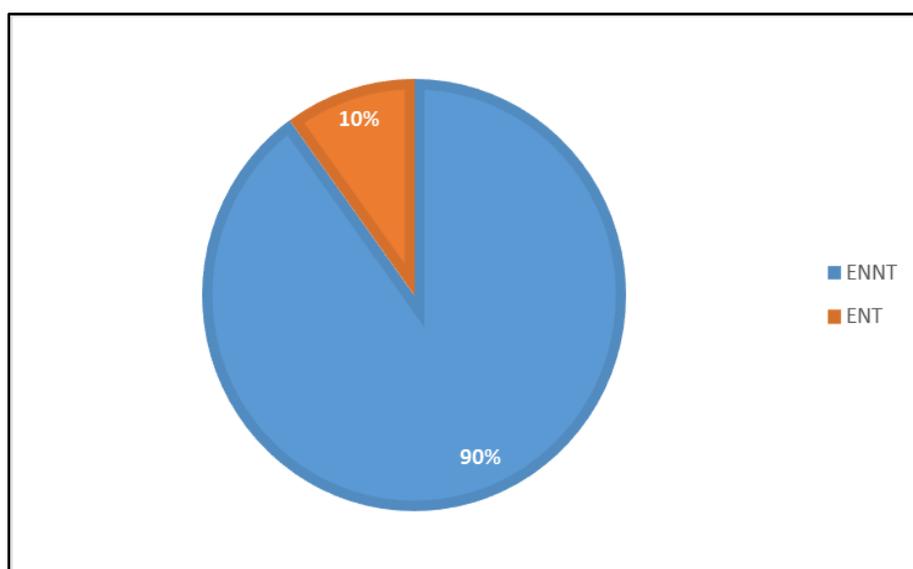


Figura 4. Distribución global de ENT y ENNT durante el periodo de setiembre 2017 a mayo 2018

Fuente: Elaboración propia

La HSA aneurismática y el tumor cerebral son las enfermedades con mayor predominio, ambas con un porcentaje de 39%.

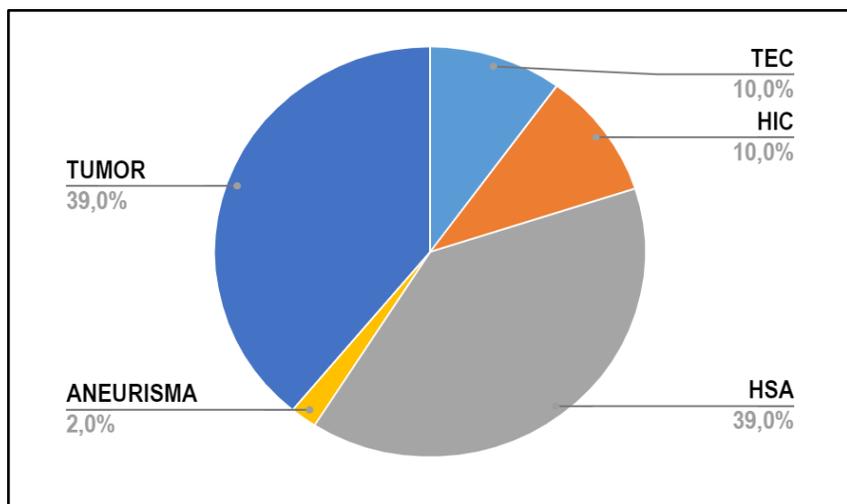


Figura 5. Distribución en porcentaje de los pacientes según su enfermedad

Fuente: Elaboración propia

Del total de pacientes, 63 (63%) corresponde al género femenino y 37 (37%) corresponde al género masculino.

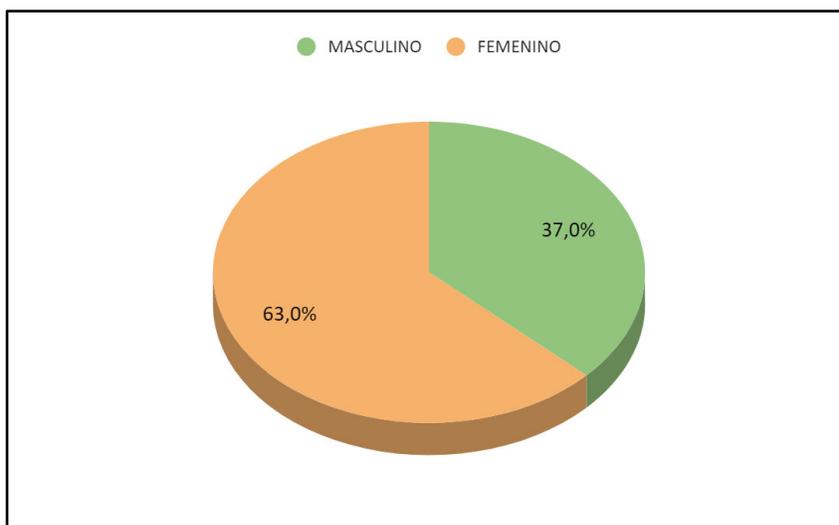


Figura 6. Distribución de los 100 pacientes tratados con fenitoína según el género

Fuente: Elaboración propia

El género femenino representa el 29% de los pacientes con HSA aneurismática y el 24% de los pacientes con tumor cerebral, mientras que el género masculino representa el 6% de los pacientes con TEC.

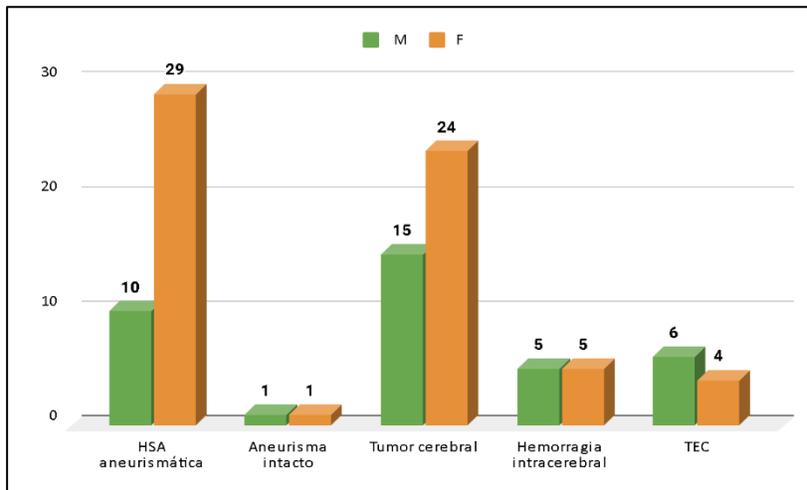


Figura 7. Distribución de los 100 pacientes tratados con fenitoína según su género y enfermedad

Fuente: Elaboración propia

La categoría adulto que va de 30 a 59 años representa el 51% y la categoría adulto mayor de va de 60 años a más representa el 40 %.

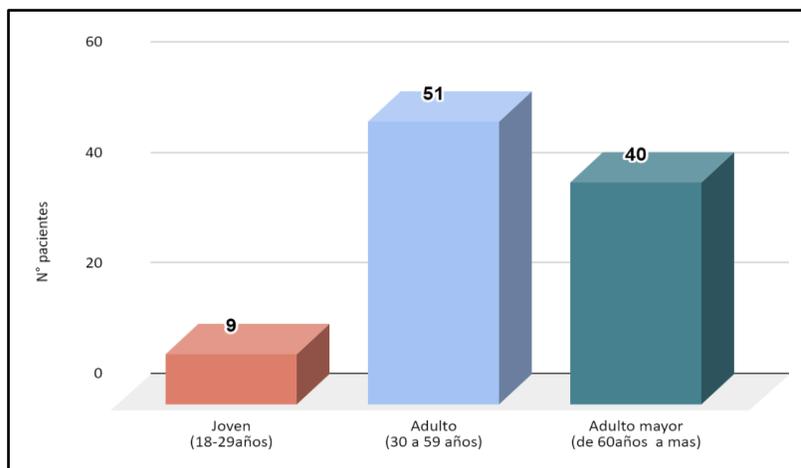


Figura 8. Distribución según la edad de los pacientes tratados con fenitoína

Fuente: Elaboración propia

La categoría adulto (30 a 59 años), fue predominante en pacientes con HSA aneurismática, aneurisma intacto, tumor e HIC, mientras que la categoría de adulto mayor (de 60 años a más) fue predominante en pacientes con TEC.

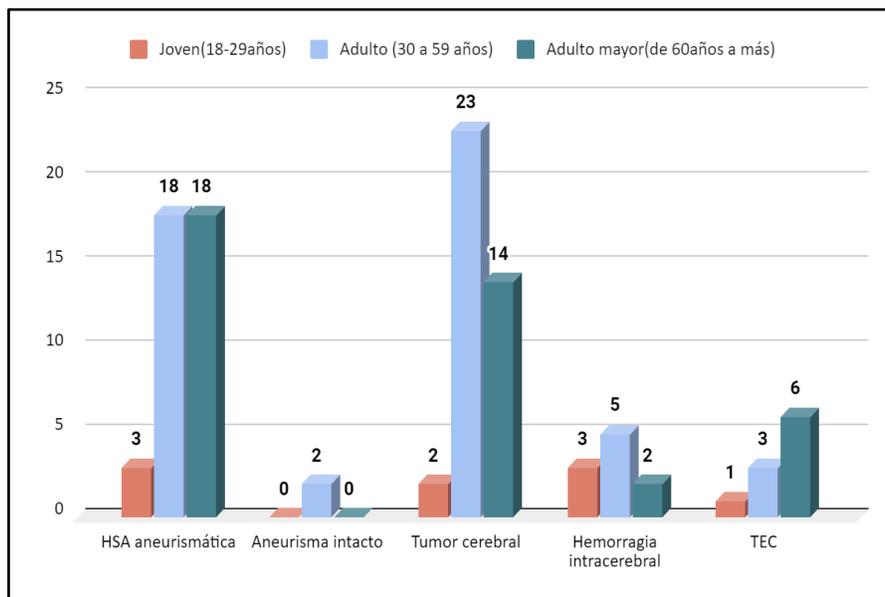


Figura 9. Distribución de los 100 pacientes tratados con fenitoína según su edad y enfermedad

Fuente: Elaboración propia

El tiempo de tratamiento con fenitoína como profiláctico de convulsiones fue variable.

Tabla 10. Distribución de los 100 pacientes neurocríticos con tratamiento profiláctico (dosis y tiempo de tratamiento) de fenitoína según enfermedad

ENFERMEDADES	Número total de pacientes	Duración del tratamiento				DM
		≤ 7 días	7 -14 días	> 14 días	Promedio de días de tratamiento (Rango)	(100mg c/8h)
		N° pac (%)	N° pac (%)	N° pac (%)		N° pac
TRAUMÁTICAS						
TEC	10	5 (50%)	1 (10%)	4 (40%)	14 días (2- 37 días)	10
NO TRAUMÁTICAS						
Hemorragia intracerebral	10	2(20%)	3 (30%)	5 (50%)	24 días (4-64 días)	10
HSA aneurismática	39	8(20.5%)	21(53.8%)	10(25.6%)	12 días (3 - 28 días)	39
Aneurisma intacto	2	0	2(100%)	0	13 días (11-14 días)	2
Tumor cerebral	39	16(41.02%)	18 (46.1%)	5(12.8%)	9 días (2- 27 días)	39
TOTAL	100	31 (31%)	45 (45%)	24 (24%)		

N° pac: número de pacientes; DM: dosis de mantenimiento

Fuente: Elaboración propia

4.2.- Clasificación de los Problemas Relacionados al Medicamento

El número total de PRM identificados, fue de 415. La clasificación se realizó en base al Segundo consenso de Granada, teniendo así que 6 (1.4%) corresponde a los PRM de necesidad, 215 (51.8 %) corresponde a los PRM de efectividad y 194 (46.6%) corresponde a los PRM de seguridad.

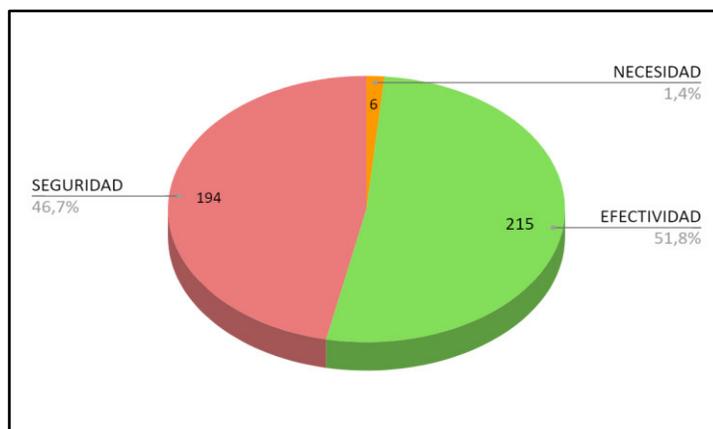


Figura 10. Clasificación de los 415 PRM identificados según el Segundo consenso de Granada

Fuente: Elaboración propia

De los 415 PRM identificados, 409 (98.3%) son del tipo potencial y 6 (1.7%) son de tipo real.

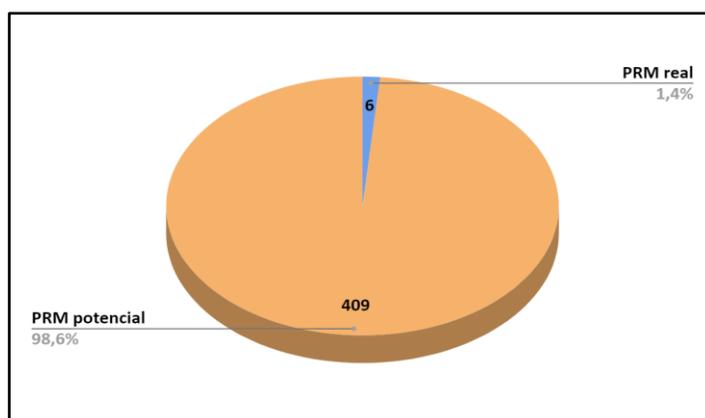


Figura 11. Distribución de los 415 PRM identificados (potencial y real)

Fuente: Elaboración propia

Se encontraron 5 (1.2%) PRM reales en los pacientes con tumor cerebral.

Tabla 11. Distribución de los 415 PRM identificados por enfermedad

Enfermedad	PRM potencial		PRM Real	
	N°	%	N°	%
TRAUMÁTICAS				
TEC	44	10,6	0	0
NO TRAUMÁTICAS				
Hemorragia intracerebral	52	12,53	1	0,24
HSA aneurismática	158	38,07	0	0,0
Aneurisma intacto	6	1,45	0	0,0
Tumor cerebral	149	35,9	5	1,2
TOTAL	409	98,6	6	1,4

4.3.- Identificación de causas que originaron los Problemas Relacionados al Medicamento

Entre las causas de los PRM identificados tenemos que la interacción medicamento-medamento representaron el 90.14 % (375).

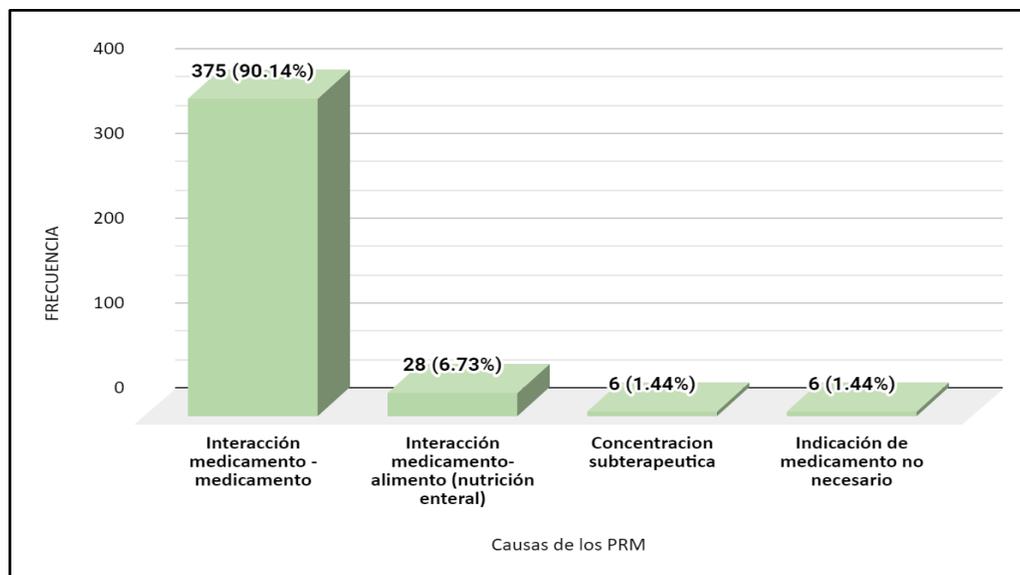


Figura 12. Distribución de las causas que originaron los PRM identificados

Fuente: Elaboración propia

Los medicamentos con mayor frecuencia de interacción con fenitoína fueron la ranitidina, que representaron 83 casos (22.1%) del total de interacciones, seguido del paracetamol que representaron 46 casos (12.2%) y nimodipino con 42 casos (11.2%).

Tabla 12. Número y porcentaje de interacciones de fármacos con fenitoína

Interacciones con fenitoína	Número	Porcentaje
Ranitidina	83	22.1
Paracetamol	46	12.2
Nimodipino	42	11.2
Dexametasona	36	9.6
Omeprazol	26	6.9
Midazolam	23	6.1
Fentanilo	23	6.1
Enoxaparina	17	4.5
Hidrocortisona	14	3.7
Levotiroxina	9	2.4
Otros	56	14.9
TOTAL	375	100

Fuente: Elaboración propia

4.4.- Descripción de la relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos

En el gráfico de cajas y bigote, se tiene que la mediana de los PRM tiene un valor de 3 en el tiempo de tratamiento “hasta 7 días” y un valor de 6 en el tiempo de tratamiento “mayor de 14 días”. Entre estos dos tiempos de tratamiento se muestra una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

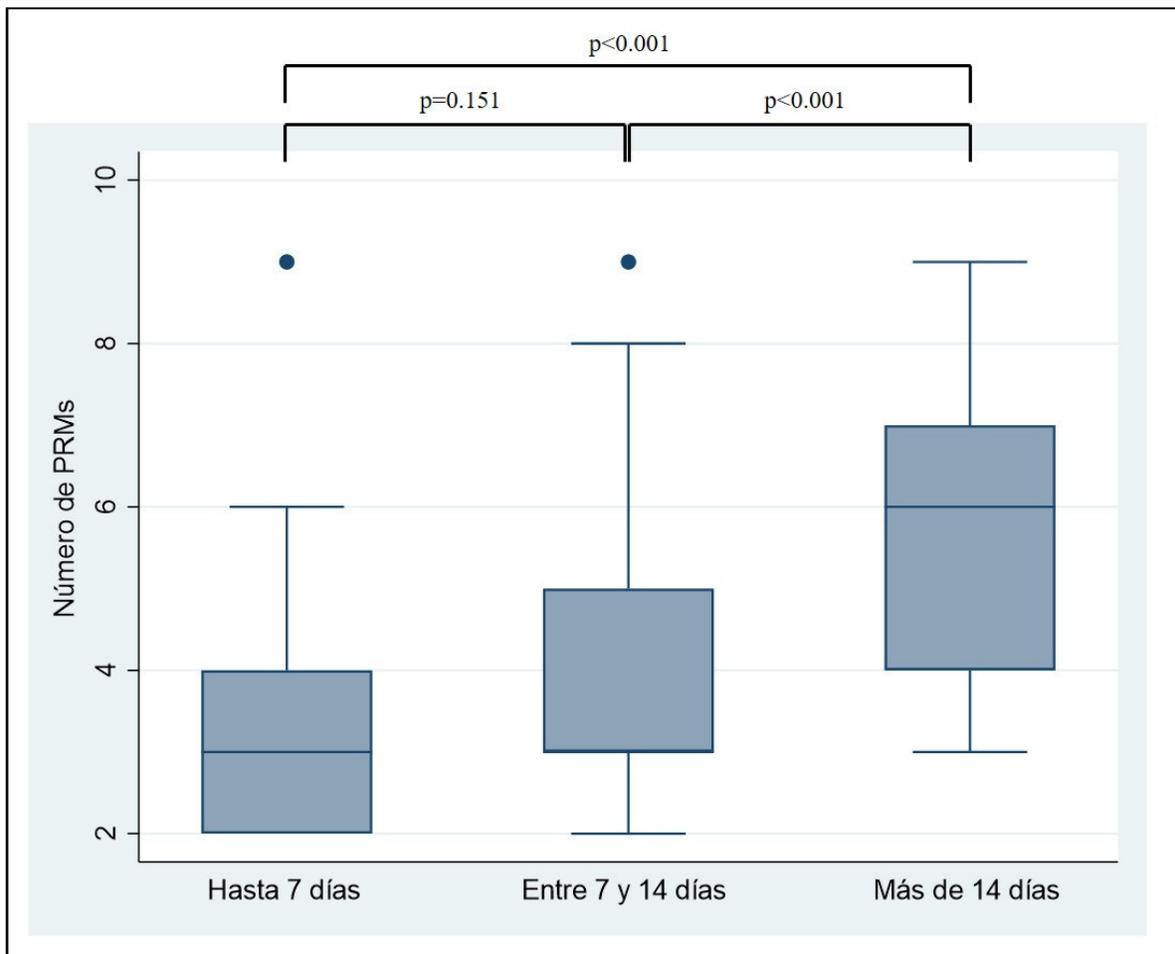


Figura 13. Diagrama de caja del número de días de tratamiento profiláctico y el número de PRM.

Fuente: Elaboración propia

El promedio de PRM es mayor en el tiempo de tratamiento “mayor de 14 días” en casi todas las enfermedades, teniendo un mínimo de 5 PRM y un máximo de 6.75 PRM.

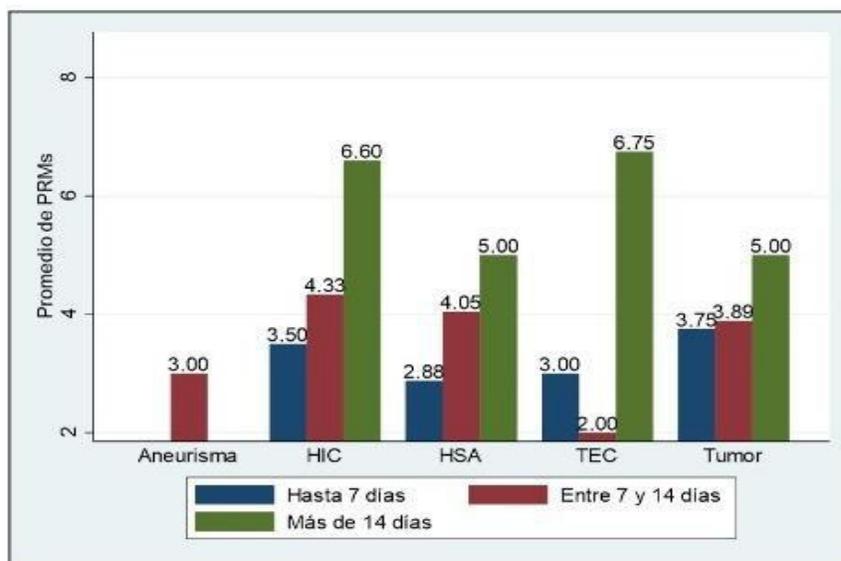


Figura 14. Distribución del número promedio de PRM según enfermedad y tiempo de tratamiento profiláctico

Fuente: Elaboración propia

Tabla 13. Distribución del número promedio de PRM y desviación estándar (DS) según enfermedad y tiempo de tratamiento profiláctico.

ENFERMEDAD	TIEMPO DE TRATAMIENTO	PRM		Nº pac (número de pacientes)
		MEDIA	DS	
Aneurisma intacto	hasta 7 días	0	0	0
	entre 7 y 14 días	3	0	2
	más de 14 días	0	0	0
HIC	hasta 7 días	3.5	0.7	2
	entre 7 y 14 días	4.3	1.5	3
	más de 14 días	6.6	0.5	5
HSA aneurismática	hasta 7 días	2.8	1.4	8
	entre 7 y 14 días	4	1.4	21
	más de 14 días	5	1.6	10
Tumor cerebral	hasta 7 días	3.7	1.9	16
	entre 7 y 14 días	3.8	1.7	18
	más de 14 días	5	1.5	5
TEC	hasta 7 días	3	0.7	5
	entre 7 y 14 días	2	0	1
	más de 14 días	6.7	1.7	4

Fuente: Elaboración propia

VI. DISCUSIÓN

El estudio realizado en la UCI de Neurocirugía del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen fue realizado en los meses de setiembre del 2017 a mayo del 2018, se consideró en base a los criterios de inclusión y exclusión un total de 100 pacientes. En la **caracterización de la población de estudio**, las enfermedades que se encontraron se dividieron en dos subgrupos, enfermedades neurocríticas traumáticas (ENT), en el cual se encuentra el traumatismo encefalocraneano (TEC), este grupo se presentó en el 10% de los pacientes y las enfermedades neurocríticas no traumáticas (ENNT) en las que se encontraron el tumor cerebral, hemorragia subaracnoidea aneurismática, aneurisma intacto y hemorragia intracerebral, representó el 90% de los pacientes (Figura 4) , en el estudio de Quispe et al.⁶ realizado en el Hospital Dos de Mayo en el 2015, se muestra un predominio de ENNT con un porcentaje de 59.29%, mientras que las ENT tuvieron un porcentaje de 40.71%, este predominio de ENNT fue similar al obtenido en nuestro estudio. Si bien hay predominio de las ENNT en ambos estudios, en nuestro estudio la diferencia en porcentaje entre grupos de enfermedades es mucho mayor, esta diferencia de porcentaje de ENT entre el estudio mencionado y los resultados obtenidos, puede deberse a la diferencia en el número de pacientes, ya que el estudio realizado en el Hospital Dos de Mayo, comprende un tiempo de estudio de dos años, mientras que nuestro estudio fue realizado en ocho meses, teniéndose una variabilidad en el número de pacientes por enfermedad. En el estudio de Alarcón-Braga et al.⁵⁷ realizado en el Servicio de neurocirugía del Hospital Nacional María Auxiliadora, en Lima-Perú entre 2008 y 2020, se presentó un predominio de la enfermedad de traumatismo craneoencefálico en un 36.2 %, este estudio muestra un resultado opuesto al obtenido.

Las enfermedades neurocríticas no traumáticas predominantes en el estudio fueron el tumor cerebral y hemorragia subaracnoidea aneurismática, ambas con un porcentaje de 39% (Figura 5), en el estudio de Planas et al.⁵⁸ en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario "General Calixto García", de La Habana en el período comprendido desde 1ro. de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2012, en el que se realizó la caracterización de pacientes neuroquirúrgicos no traumáticos, estos representaron el 14.5 % de los pacientes

ingresados, de este grupo el 43 % del total fue intervenido por tumor cerebral, este predominio de pacientes con tumor cerebral es similar a nuestro estudio.

De manera global en este grupo de pacientes se observa un predominio del **género** femenino con un 63%, mientras que el porcentaje de varones fue de 37% (Figura 6). En el estudio de Quispe et al.⁶ el género masculino presentó un mayor número de pacientes con un 54,87%, este resultado difiere del nuestro, en el estudio de García-Gómez et al.⁵⁹ se encontró un predominio del género masculino con un porcentaje del 66.9 %, este estudio difiere del nuestro.

Al distribuir a los pacientes en base al género y enfermedad, notamos que en el **traumatismo encefalocraneano**, el género masculino predomina con un 60% (Figura 7), en el estudio de León Palacios et al.⁶⁰ realizado en el Hospital Cayetano Heredia en el Servicio de Neurocirugía entre febrero de 2018 a julio de 2020 (29 meses), el género masculino es predominante con un 87,5 % (21 pacientes de un total de 24), este predominio es similar al nuestro.

Asimismo, en el tumor cerebral el género femenino representó el 63% (Figura 7); en el estudio de Acevedo et al.⁶¹ realizado en el Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, en el período comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2015 en Cuba, analizaron 54 pacientes operados de tumor cerebral de los cuales 31 de ellos fue del género femenino, este predominio es similar a nuestro estudio. En el estudio de Planas et al.⁵⁸ se presentó un predominio del género masculino (65.4%) en los pacientes con tumor cerebral, este resultado difiere del nuestro.

De la misma manera en la **hemorragia subaracnoidea** el género femenino predomina con un 74% (Figura 7), en el estudio de Coasaca-Torres et al.⁶² realizado en el Hospital Sabogal de 2006 a 2014, el número de pacientes operados de aneurisma cerebral roto fue de 67 pacientes de los cuales 47 fueron mujeres (representa el 70%), este resultado es similar al nuestro. En el estudio de Planas et al.⁵⁸ Se presentó un predominio del género femenino (67%) en los pacientes con hemorragia subaracnoidea, este resultado concuerda con los obtenido en nuestro estudio.

El rango de **edad** predominante en nuestro estudio fue la categoría adulto con un 51% que comprende el rango de edad de 30 a 59 años seguido de la categoría de adulto mayor con un 40 % que comprende el rango de edad de 60 años a más (Figura 8). En el estudio realizado por Planas et al.⁵⁸ señala un predominio de edad entre 50 y 70 años en una población de paciente neurocríticos no traumáticos, el cual es similar a nuestro estudio, ya que si bien la distribución de edades es diferente y la población es solo de pacientes neurocríticos no traumáticos, debemos considerar que en nuestro estudio los pacientes neurocríticos no traumáticos son los que predominan y las edades que abarcan ambos estudios presentan similitud.

Al distribuir a los pacientes según su edad y enfermedad, notamos que en los pacientes con **tumor cerebral** la edad predominante comprende el rango de 30 a 59 años (considerado adulto) (figura 9), en el estudio de Acevedo et al.⁶¹ el rango de edad predominante fue de 50 a 59 años, este resultado es similar al nuestro.

Asimismo, en los pacientes con **hemorragia subaracnoidea aneurismática**, la categoría de adulto (30 - 59 años) y adulto mayor (60 años a más) presentaron el mismo número de pacientes, siendo este de 18 pacientes cada uno (Figura 9). En el estudio de Coasaca -Torres et al.⁶² realizado en el Hospital Sabogal del Callao del año 2006 a 2014, en pacientes operados por ruptura de aneurisma cerebral el 52.23 % (35 pacientes de 67) comprenden las edades entre 45 y 65 años, se puede mencionar que este resultado es similar al nuestro, ya que al considerar las categorías de edad predominantes (categoría adulto y adulto mayor), se tiene un total de 36 pacientes mayores de 30 años.

En los pacientes con **traumatismo encefalocraneano**, la categoría de adulto mayor (con más de 60 años) fue predominante con un número de 6 pacientes de un total de 10 pacientes (Figura 9), en el estudio de Gilete-Tejero et al.⁶³ en España que abarcó 404 pacientes con TEC sometidos a craneotomía entre los años 2000 y 2015, en el cual 174 pacientes (148 pacientes geriátricos (65-79 años) y 26 super geriátricos (> 80 años) presentaban una edad mayor a los 65 años, si bien la clasificación es diferente de nuestro estudio, hay una similitud en cuanto al rango de edad el cual va de los 60 años a más en ambos estudios.

El tratamiento anticonvulsivo es indicado con frecuencia en el servicio de UCI - neurocirugía, este hecho se refleja también en el estudio realizado por Grille et al.⁶⁴ el cual consistió en la realización de una encuesta sobre la asistencia del paciente neurocrítico en las UCI de Uruguay en el año 2022, en el que obtuvieron como resultado que el 98% de las UCI encuestadas, realizan profilaxis anticonvulsiva. En la tabla 10, se muestra el tiempo de tratamiento y la dosis administrada a los pacientes. El tiempo de tratamiento con fenitoína como profiláctico para las convulsiones fue variable y era determinado a criterio del médico tratante, por lo general los pacientes reciben fenitoína durante toda su estancia en la UCI-neurocirugía, y si se determinara que el medicamento estuviera generando algún efecto adverso o que no esté siendo efectivo, se suspendería y se cambiaría por otro medicamento. El estudio realizado por Yerran et al.⁶⁵ señala que el uso de fármacos antiepilépticos para profilaxis de convulsiones es muy usual en patologías como traumatismo craneoencefálico, hemorragia epidural, hemorragia subdural, hemorragia subaracnoidea por aneurisma, hemorragia intracerebral , neoplasias cerebrales, accidente cerebrovascular isquémico, cavernoma y malformación arteriovenosa (MAV), trombosis del seno venoso cerebral , síndrome de encefalopatía posterior reversible y meningitis; sin embargo las directrices de la **Brain Trauma Foundation**³⁹ menciona el uso de fenitoína para profilaxis después de una lesión cerebral traumática grave dentro de los 7 días posteriores al evento y en el caso de la HSA aneurismática la **American Heart Association/American Stroke Association**,¹⁵ no indica un fármaco en específico y su uso debe darse en el periodo post hemorrágico inmediato.

Los **PRM identificados** fueron 415, de ellos, 6 fueron de **Necesidad** (1.4%), 215 de **Efectividad** (51.8%) y 194 de **Seguridad** (46.6%) (figura 10).

Los **PRM de necesidad**, se presentaron en los pacientes diagnosticados con hemorragia intracerebral (HIC) y tumor cerebral. En el grupo de pacientes con diagnóstico de HIC, según la **Guía de actuación clínica en hemorragia intracerebral** ¹⁰, el uso de fármacos antiepilépticos debe indicarse en el caso que se presenten convulsiones, mas no como medida profiláctica. En pacientes con

tumor cerebral, según la **Guía de Práctica Clínica EANO-ESMO del 2020**,³⁵ no es recomendable la prescripción de fármacos inductores enzimáticos, y que fármacos como el levetiracetam y lamotrigina, son una mejor opción por su tolerabilidad y eficacia.

Los **PRM que predominaron fueron los de efectividad y seguridad** y se presentaron en todos los pacientes, esto es, debido a que los pacientes neurocríticos presentan polifarmacia y que la fenitoína al ser un inductor enzimático,³ aumenta el metabolismo de muchos fármacos, pudiendo disminuir las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, dexametasona y valproato, así también, hay fármacos administrados concomitantemente con la fenitoína que pueden inhibir su metabolismo, provocando el aumento de los niveles plasmáticos y a su vez la toxicidad (ácido valproico, isoniazida, cimetidina), el desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas aumentando la fenitoína libre (salicilatos, valproato) y el aumento del metabolismo que va a disminuir la concentración plasmática y disminuyendo la eficacia (carbamazepina, dexametasona, ácido fólico, rifampicina).³

En la figura 11, observamos que los PRM se clasificaron en PRM potenciales y reales. En nuestro estudio los PRM potenciales fueron 409 (98.4%), los cuales predominan sobre los PRM reales que fueron 6 (1.4 %). Según el estudio realizado por Dickson et al.⁶⁶ señala que, durante el uso de fármacos antiepilépticos antiguos, encontraron que el 45% de los pacientes presentaron una interacción medicamentosa potencial.

Se debe tener en cuenta que el metabolismo de la fenitoína puede ser afectada por diversos factores, tales como la variabilidad genética, las variantes CYP2C9*2 y CYP2C9*3 del gen CYP2C9 pueden generar un metabolismo intermedio y lento respectivamente, produciendo un aumento de la concentración de fenitoína, aumentando el riesgo de que se presenten efectos adversos y toxicidad,⁶⁷ en nuestro caso en la población peruana predomina el alelo CYP2C9*1, que se caracteriza por presentar un metabolismo normal.⁶⁷

La tabla 11, muestra que se encontraron 5 casos de **PRM reales** en los **pacientes con tumor cerebral**, este grupo de pacientes presentaron una convulsión durante su tratamiento con fenitoína. Uno de los pacientes que estuvo utilizando el medicamento durante 11 días post cirugía, presentó convulsiones y se le hizo un dosaje de fenitoína, encontrándose una concentración plasmática de 8.16 ug/ml, este valor se encuentra por debajo del rango terapéutico (10 - 20 ug/ml),³ esto podría explicar la presencia de convulsiones en este paciente ya que la concentración plasmática de fenitoína no se encontraba en el rango terapéutico. Asimismo, tenemos que el paciente con HIC presentó convulsiones en el día 53 de su terapia con fenitoína, 13 días antes de esa fecha se le realizó un dosaje de fenitoína encontrándose una concentración plasmática de 24.6 ug/ml, este valor se encuentra por encima del rango terapéutico,³ a pesar de ello no se le modificó la dosis de mantenimiento que era de 100 mg c/8h. Los demás pacientes también presentaron convulsiones, pero no se les realizó el dosaje de fenitoína.

Asimismo, hay ciertos efectos de la fenitoína que se manifiestan durante el uso prolongado de este, tal como la hiperplasia gingival, la cual se manifiesta clínicamente dentro de los 2 a 3 meses posteriores a la administración inicial de fenitoína y alcanza su máxima gravedad después de 12 a 18 meses,⁶⁸ el tiempo de observación de los pacientes, en la mayoría de los casos, no pasó de los 2 meses, sólo un paciente con diagnóstico de hemorragia intracerebral tuvo un tiempo de tratamiento de 64 días, pero no se evidenció en su historia clínica algo referido a este efecto adverso.

La principal **causa de problemas relacionados** al medicamento, fueron las interacciones medicamentosas con 375 casos (95.14%) (figura 12), todas las interacciones encontradas fueron del tipo potencial, siendo similar a un estudio realizado por Ali et al.⁶⁹ en el cual evaluaron a pacientes de UCI, encontrando que de un total de 232 pacientes, el 72% (162 pacientes), presentaron interacciones potenciales entre medicamentos, cuya causa se atribuyó a la polifarmacia y la presencia de enfermedades crónicas. Asimismo, otro estudio realizado por Ghimire et al.⁷⁰ en el que evaluaron 101 pacientes ingresados en la unidad de cuidados

intensivos de un hospital de tercer nivel de atención, en el período de abril a junio de 2019, encontraron que 90 pacientes de un total de 101 pacientes, presentaron interacciones entre medicamentos, teniéndose un total de 490 interacciones, siendo la fenitoína responsable de 124 interacciones (25,30%).

En la tabla 12, podemos observar que la ranitidina es el fármaco más utilizado, este fármaco aumenta los niveles plasmáticos de fenitoína al inhibir su metabolismo.⁴⁸ Según el estudio realizado por Sadabogan et al.⁷¹ se analizaron 6 casos de pacientes con tratamiento de fenitoína y ranitidina que presentaron efectos adversos, la edad de los pacientes oscilaba entre los 14 a 50 años, el estudio concluyó que la administración conjunta de estos fármacos era la causa de los efectos adversos que presentaron, siendo el principal efecto la presencia de convulsiones.

Asimismo, observamos que un medicamento muy usado en el servicio de neurocirugía es el paracetamol, el cual representa el 12.2 % del total de interacciones (tabla 12), este medicamento es utilizado de manera condicional o según horario para tratar la fiebre. Según un estudio realizado por Kaas Oldenburg et al.⁷² sobre el riesgo de interacción entre medicamentos con paracetamol en una población de pacientes geriátricos, se observó que uno de los pacientes, presentó un posible riesgo de interacción entre fenitoína y paracetamol, ya que el paciente estuvo tratado con altas dosis de paracetamol, fenitoína y presentaba malnutrición e inflamación, estas condiciones de salud pueden generar un agotamiento de las reservas de glutatión, que se encarga de la detoxificación del metabolito tóxico NADPQI, generando un riesgo de hepatotoxicidad, asimismo un estudio realizado por Kostrubsky et al.⁷³ en el que usaron hepatocitos humanos cultivados para evaluar las interacciones entre fármacos debido a la inhibición de la glucuronidación, encontraron que la toxicidad de paracetamol aumentó con el tratamiento simultáneo con fenobarbital o fenitoína.

Tenemos también que el nimodipino representa el 11.2% del total de interacciones (tabla 12), este medicamento es administrado por 21 días, en el estudio realizado por Phan et al.⁷⁴ menciona que se presenta una significativa reducción de los niveles plasmáticos de nimodipino, cuando es administrado con fenitoína, un caso contrario es cuando se administra con ácido valproico ya que sus valores pueden aumentar en un 50 %.

El tiempo de tratamiento con fenitoína para la profilaxis anticonvulsiva fue variable, debido a esto se optó por establecer tres categorías, tiempo de tratamiento “hasta 7 días”, “entre 7 y 14 días” y mayor de 14 días, para esta diferenciación se tomó en cuenta lo mencionado en la **Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition**,³⁹ en la que menciona que el tiempo de tratamiento recomendable con fenitoína para la profilaxis anticonvulsiva es dentro de los 7 días posteriores al evento, y cuyo tratamiento no debía extenderse de ese tiempo debido a que no se observaron beneficios en la protección anticonvulsiva, asimismo también se tomó en cuenta gran variabilidad en el tiempo de tratamiento que osciló de 2 a 64 días .

En la figura 13, se observó que la mediana obtenida en el tratamiento hasta 7 días fue de 3 PRMs, mientras que, en el tratamiento mayor a 14 días, fue de 6 PRMs, entre estos dos tiempos de tratamiento se presentó una diferencia estadísticamente significativa, por lo cual podemos decir que existe una relación directa entre el tratamiento profiláctico con fenitoína y la incidencia de PRMs. Este hallazgo es importante debido a que si bien la mayoría de PRMs fueron potenciales, debido a un mayor tiempo de tratamiento podrían presentarse efectos adversos, un estudio realizado por Haltiner et al.⁷⁵ señala que las reacciones de hipersensibilidad cutánea por fenitoína durante la primera semana de tratamiento fue menor (0.6%) en comparación a lo presentado al finalizar la segunda semana de tratamiento (2.5%), asimismo, nuestros resultados difieren del estudio realizado por Kumar et al.⁷⁶ en el que evaluaron el tratamiento profiláctico con fenitoína en pacientes con TEC, para los cual dividieron en dos grupos a los pacientes, el primer grupo tuvo tratamiento

profiláctico con fenitoína por 7 días, y al segundo grupo le dieron tratamiento por 21 días, en referencia a los efectos adversos, este estudio señala que se presentaron efectos adversos en ambos grupos y que la diferencia entre ambos grupos es estadísticamente no significativa.

Asimismo, en la figura 14, se observa un resultado similar, ya que el promedio de PRM llega a ser mayor en el tiempo de tratamiento “mayor de 14 días”, con un valor que oscila de 5 a 6.75 PRM, este resultado se presentó en las enfermedades de HIC, HSA aneurismática, TEC y tumor cerebral, un estudio realizado por Chumnanvej et al.⁷⁷ en el que evaluaron el tiempo de tratamiento profiláctico con fenitoína en pacientes con HSA, debido a que era muy común el tratamiento por periodos largos y esto se asociaba a discapacidad cognitiva y peores resultados, por lo que propusieron reducir el tiempo de tratamiento profiláctico de varios meses a 3 días. Observaron que tratamientos por períodos cortos tuvieron una reducción significativa de las reacciones adversas por la fenitoína, este estudio guarda relación con nuestros resultados, ya que el promedio de PRM en el tratamiento “hasta 7 días” fue menor con un valor máximo de 3.75 PRM, en comparación con el tratamiento “mayor de 14 días” que presentó un promedio de PRMs mayor con un valor máximo de 6.75 PRM.

VII. CONCLUSIONES

De la revisión de 100 historias clínicas de pacientes neurocríticos hospitalizados en el Servicio de UCI-Neurocirugía del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud, que recibieron terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína, durante los meses de setiembre del 2017 a mayo del 2018, se tienen las siguientes conclusiones:

1. Entre los pacientes, el 63 % fueron del género femenino, predominó el rango de edad de 30 a 59 años (51%) y las enfermedades de tumor cerebral (39 %) y HSA aneurismática (39 %) fueron las enfermedades de mayor incidencia.
2. El número total de PRM identificados, fue de 415 de los cuales 409 (98.3%) fue del tipo potencial y 6 (1.7%) fue real.
3. Las causas que originaron los problemas relacionados al medicamento fueron las interacciones medicamentosas (90.14 %), interacción medicamento-nutrición enteral (6.73 %), concentración terapéutica (1.44 %) e indicación de medicamento no necesaria (1.44 %).
4. En tratamientos mayores de 14 días, el promedio de PRM estuvo entre 5 a 6.75 PRM, presentándose en pacientes con HIC, HSA aneurismática, TEC y tumor cerebral.
5. Existe relación directa entre los días de tratamiento profiláctico con fenitoína y la incidencia de PRMs (hasta 7 días: 3 PRMs; mayor a 14 días: 6 PRMs).

VIII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios **controlados prospectivos** que comparen grupos de pacientes con y sin indicación de fenitoína y evaluar la incidencia de PRM en ambos grupos. De esta forma se puede establecer una mejor relación sobre la necesidad del fármaco y la incidencia de PRM.

2. Ampliar el **periodo de estudio** de modo de obtener una muestra de tamaño más grande de pacientes que nos permita estimar un parámetro determinado con un mayor grado de confianza por lo tanto poder detectar una determinada diferencia entre los grupos de estudio.

3. Implementar el **dosaje** de fenitoína siguiendo un protocolo de monitorización ya que éste es un medicamento de estrecho margen terapéutico para mejorar los resultados clínicos de los pacientes minimizando la aparición de PRM y maximizando la efectividad del tratamiento.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simarro JVC, López JMG, Carabal PL. EL PACIENTE NEUROCRÍTICO: ACTUACIÓN INTEGRAL DE ENFERMERÍA. *Enferm Glob* [Internet]. 2005 [citado 28 de noviembre de 2023];4(1). Disponible en: <https://revistas.um.es/eglobal/article/view/502>
2. Sposato LA, Thomson A, Riccio PM, Calle A, Klein FR. Profilaxis con drogas antiepilépticas en enfermedades neurológicas. *Med BAires* [Internet]. 2011 [citado 28 de noviembre de 2023];73-7. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802011000100016
3. Martín-Calderón JL, Varona J, Espina LM. Monitorización de niveles plasmáticos de fenitoína. *Rev Diagnóstico Biológico* [Internet]. junio de 2001 [citado 28 de noviembre de 2023];50(2):65-9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-79732001000200001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. *Ars Pharm* [Internet]. 2002 [citado 28 de noviembre de 2023];43(3-4):179-87. Disponible en: <https://hdl.handle.net/10481/28237>
5. Milka Darlic QF, Amudio C. FARMACOLOGÍA EN EL PACIENTE NEUROCRÍTICO, FOCO EN LA TERAPIA ANTICONVULSIVANTE. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 28 de noviembre de 2023];27(5):671-81. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-farmacologia-en-el-paciente-neurocritico-S0716864016300931>
6. Quispe R, Ovalle R, De la Peña W, Gómez O. ENFERMEDADES NEUROCRÍTICAS EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO.LIMA-PERU. *Rev Médica Carriónica* [Internet]. 2015 [citado 28 de noviembre de 2023];2(2):33. Disponible en: https://web.archive.org/web/20180423102701id_/http://cuerpomedico.hdosdema.yo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/viewFile/10/4
7. Polo-Torres C, Alvis-Miranda HR, Villa-Delgado R, Moscote-Salazar LR. Manejo perioperatorio de tumores intracraneales: rol del neurocirujano. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. agosto de 2013 [citado 28 de noviembre de 2023];36(2):295-308. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272013000200013&lng=es&nrm=iso&tlng=es

8. Hernández Cortés N, Hernández Cortés K, Pérez Hernández H, Hernández Cortés N, Hernández Cortés K, Pérez Hernández H. Caracterización clínica, epidemiológica y anatomopatológica de los tumores cerebrales supratentoriales y su morbilidad posanestésica. *Rev Cuba Med Gen Integral* [Internet]. junio de 2021 [citado 28 de noviembre de 2023];37(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252021000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Castellanos-Bertot Y, Hodelin-Tablada R, Castellanos-Bertot Y, Hodelin-Tablada R. Caracterización clínico-imagenológica-histopatológica de pacientes con tumores cerebrales astrocíticos. *Rev Cienc Médicas Pinar Río* [Internet]. junio de 2023 [citado 28 de noviembre de 2023];27(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-31942023000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
10. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, López Fernández JC, Martí-Fàbregas J, Nombela F, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurología* [Internet]. 1 de mayo de 2013 [citado 29 de noviembre de 2023];28(4):236-49. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-guias-actuacion-clinica-hemorragia-intracerebral-S0213485311001447>
11. Rodríguez-Venegas E de la C, Hernández-García OL, Denis-Piedra DA, Cabrera-Nicó A, Valdés-Blanco M, Rodríguez-Venegas E de la C, et al. Factores en el pronóstico de mortalidad en pacientes con hemorragia intracerebral espontánea. *Rev Cienc Médicas Pinar Río* [Internet]. agosto de 2020 [citado 29 de noviembre de 2023];24(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1561-31942020000400005&lng=es&nrm=iso&tlng=pt
12. Ortiz-Ordoñez A, Laverde JLG, Rojas NA, Parra IAS. Mortalidad en hemorragia intracerebral espontánea. *RECIAMUC* [Internet]. 28 de agosto de 2020 [citado 29 de noviembre de 2023];4(3):193-207. Disponible en: <https://www.reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/513>
13. Ares GR, Ramos C, Ximénez-Carrillo Á, Leciñana MA de. Ictus hemorrágico, hemorragia cerebral y hemorragia subaracnoidea. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 29 de noviembre de 2023];13(70):4095-107. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541223000033>

14. Guerrero López F, Linde Valverde CM de la, Pino Sánchez FI. Manejo general en Cuidados Intensivos del paciente con hemorragia subaracnoidea espontánea. *Med Intensiva* [Internet]. octubre de 2008 [citado 29 de noviembre de 2023];32(7):342-53. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0210-56912008000700004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
15. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. junio de 2012 [citado 29 de noviembre de 2023];43(6):1711-37. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0b013e3182587839>
16. Cho WS, Kim JE, Park SQ, Ko JK, Kim DW, Park JC, et al. Korean Clinical Practice Guidelines for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 29 de noviembre de 2023];61(2):127-66. Disponible en: <http://jkns.or.kr/journal/view.php?doi=10.3340/jkns.2017.0404.005>
17. Alvarado L JL, Olivo NSF, Acebo JAS, Viteri MAB. Manejo de la encefalitis y la meningitis. *RECIAMUC* [Internet]. 31 de enero de 2021 [citado 29 de noviembre de 2023];5(1):368-81. Disponible en: <https://www.reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/626>
18. Gastón I, Muruzábal J, Quesada P, Maraví E. Infecciones del sistema nervioso central en urgencias. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2008 [citado 29 de noviembre de 2023];31:99-113. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272008000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
19. Codina MG, De Cueto M, Vicente D, Echevarría JE, Prats G. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. febrero de 2011 [citado 29 de noviembre de 2023];29(2):127-34. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X10004222>
20. Cabellos C, Navas E, Martínez J, Gatell JM. Infecciones del sistema nervioso central. *Protocolos clínicos SEIMC*. [Internet]. 2001 [citado 29 de noviembre de 2023]; 2:1-26. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosclinicos/seimc-procedimientoclinicoii.pdf>

21. Etminan N, de Sousa DA, Tiseo C, Bourcier R, Desal H, Lindgren A, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on management of unruptured intracranial aneurysms. *Eur Stroke J* [Internet]. septiembre de 2022 [citado 30 de noviembre de 2023];7(3):V. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9446328/>
22. Fushihara G, Kamide T, Kimura T, Takeda R, Ikeda T, Kikkawa Y, et al. Factors associated with early seizures after surgery of unruptured intracranial aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 1 de marzo de 2019 [citado 30 de noviembre de 2023];178:93-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846719300319>
23. Lai LT, O'Donnell J, Morgan M. The risk of seizures during the in-hospital admission for surgical or endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci* [Internet]. 1 de noviembre de 2013 [citado 30 de noviembre de 2023];20(11):1498-502. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0967586813001471>
24. Caetano da Silva MI, Gomes da Silva RR, Santos Nogueira SH, Lopes SM, Moreira de Alencar R, Rodrigues Pinheiro W, et al. Diagnósticos de enfermería para pacientes con traumatismo craneoencefálico: revisión integradora. *Enferm Glob* [Internet]. 2021 [citado 30 de noviembre de 2023];20(64):584-628. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1695-61412021000400584&lng=es&nrm=iso&tlng=es
25. Ortiz P. A. Traumatismo Encefalocraneano (TEC). Una puesta al día. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de julio de 2006 [citado 30 de noviembre de 2023];17(3):98-105. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-traumatismo-encefalocraneano-tec-una-puesta-X0716864006320793>
26. Rodríguez SA, Vargas SI. Traumatismo encefalocraneano moderado: un nuevo enfoque clínico para un término inadecuado. *Rev Chil Neurocir* [Internet]. 2020 [citado 30 de noviembre de 2023];46(3):143-52. Disponible en: <https://revistachilenadeneurocirugia.com/index.php/revchilneurocirugia/article/view/270>
27. DIGEMID [Internet]. 2011 [citado 30 de noviembre de 2023]. Decreto Supremo N° 014-2011/SA. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2011/decreto-supremo-no-014-2011-sa/>
28. Mejía Acosta ND. Causas que contribuyen a los problemas relacionados con el medicamento en pacientes que ingresaron al servicio de emergencia del Hospital Nacional "Luis N. Sáenz" de la Policía Nacional del Perú febrero – abril 2012.

- Repos Tesis - UNMSM [Internet]. 2015 [citado 30 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/4386>
29. Iyer K, Dilipkumar N, Vasaya S, Pawar S, Diwan A. Comparison of Drug Related Problems Associated with Use of Narrow Therapeutic Index Drugs and Other Drugs in Hospitalized Patients. *J Young Pharm* [Internet]. 16 de julio de 2018 [citado 30 de noviembre de 2023];10(3):318-21. Disponible en: <http://www.jyoungpharm.org/article/1185>
30. Wu AS, Trinh VT, Suki D, Graham S, Forman A, Weinberg JS, et al. A prospective randomized trial of perioperative seizure prophylaxis in patients with intraparenchymal brain tumors. *J Neurosurg.* abril de 2013;118(4):873-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4083773/>
31. Tremont-Lukats IW, Ratalal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 de abril de 2008;2008(2):CD004424. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9036944/>
32. Kale A. Prophylactic Anticonvulsants in Patients Undergoing Craniotomy: A Single-Center Experience. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 27 de abril de 2018; 24: 2578-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941984/>
33. Abraham A, Vidyasagar A, Lakshmanan J, Nair S, Joseph M. Phenytoin toxicity in patients with traumatic brain injury. *Neurol India* [Internet]. junio de 2014 [citado 30 de noviembre de 2023];62(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25033851/>
34. Delgado-López PD, Ortega-Cubero S, González Bernal JJ, Cubo-Delgado E. Profilaxis antiepiléptica en meningiomas: revisión sistemática y metaanálisis. *Neurología* [Internet]. 1 de mayo de 2023 [citado 30 de noviembre de 2023];38(4):291-302. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-profilaxis-antiepileptica-meningiomas-revision-sistemica-S0213485320302255>
35. Roth P, Pace A, Rhun EL, Weller M, Ay C, Moyal ECJ, et al. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 30 de noviembre de 2023];32(2):171-82. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43146-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43146-1/fulltext)
36. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlathshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart

- Association/American Stroke Association. Stroke [Internet]. julio de 2022 [citado 29 de noviembre de 2023];53(7):e282-361. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STR.0000000000000407>
37. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. Cerebrovasc Dis [Internet]. 2013 [citado 30 de noviembre de 2023];35(2):93-112. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/346087>
38. Guidelines for the Management of Traumatic Brain Injury hospital sussex [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.bsuh.nhs.uk/library/wp-content/uploads/sites/8/2022/08/RSCH-TBI-guideline_v2.pdf
39. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery [Internet]. enero de 2017 [citado 30 de noviembre de 2023];80(1):6. Disponible en: https://journals.lww.com/neurosurgery/Fulltext/2017/01000/Guidelines_for_the_Management_of_Severe_Traumatic.3.aspx
40. Daou BJ, Maher CO, Holste K, Palmateer G, Lint C, Elenbaas J, et al. Seizure Prophylaxis in Unruptured Aneurysm Repair: A Randomized Controlled Trial. J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 30 de noviembre de 2023];29(10). Disponible en: [https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057\(20\)30589-9/fulltext](https://www.strokejournal.org/article/S1052-3057(20)30589-9/fulltext)
41. Raper DMS, Kokabi N, McGee-Collett M. The efficacy of antiepileptic drug prophylaxis in the prevention of early and late seizures following repair of intracranial aneurysms. J Clin Neurosci [Internet]. 1 de septiembre de 2011 [citado 30 de noviembre de 2023];18(9):1174-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967586811001068>
42. Vidaurre J, Herbst J. Nuevos fármacos antiepilépticos. Med B Aires [Internet]. septiembre de 2019 [citado 1 de diciembre de 2023];79:48-53. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0025-76802019000700012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
43. Yacubian EMT. Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias [Internet]. Leitura Médica Ltda.; 2014. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/dmfile/TratamientoFarmacologico-ALADE.pdf>
44. Alvarado ÁT, Pineda M, Cervantes L, Villanueva L, Morales A, Bernardo MLD, et al. Estudio del índice nivel/dosis de la fenitoína en pacientes epilépticos voluntarios de Mérida. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 1 de marzo de

- 2020 [citado 2 de diciembre de 2023];31(2):197-203. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864020300249>
45. PubChem. Phenytoin [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1775>
46. Rodríguez Moreno C, Donado Budiño E, Tarragó Bofarull J, Durán Parrondo C, Tato Herrero F, Pato Pato A, et al. el estado epiléptico. *Med Integral* [Internet]. 1 de noviembre de 2002 [citado 2 de diciembre de 2023];40(8):358-64. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-el-estado-epileptico-13039576>
47. Minetti A, Ducheins S, Suarez HA, Rivolta S, Gonzalez II. Validación del método inmunológico de interacción cinética de micropartículas en solución (KIMS) para la determinación de fenitoína en saliva en el hospital de Niños de la Santísima Trinidad. *Rev Fac Cienc Médicas* [Internet]. 30 de junio de 2023 [citado 2 de diciembre de 2023];80(2):88-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10443416/>
48. Quesada CMS, Lin E, Chinchilla JM, Cordero A de JC, Ramírez AP, Bonilla JAH. Generalidades y Actualización de Farmacoterapia en la Epilepsia. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD* [Internet]. 23 de marzo de 2023 [citado 2 de diciembre de 2023];13(Núm. 1). Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/52807>
49. Aguirre LE, De Leon-Benedetti A, Aguirre LE, De Leon-Benedetti A. Perspectivas en el abordaje farmacológico de la Epilepsia: una revisión extensa de la farmacoterapia. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 5 de diciembre de 2023];28(3):59-67. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2631-25812019000300059&lng=es&nrm=iso&tlng=es
50. Pal R, Kumar B, Akhtar MdJ, Chawla PA. Voltage gated sodium channel inhibitors as anticonvulsant drugs: A systematic review on recent developments and structure activity relationship studies. *Bioorganic Chem* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 8 de diciembre de 2023];115:105230. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045206821006076>
51. Reséndiz-Aparicio JC, Pérez-García JC, Olivas-Peña E, García-Cuevas E, Roque-Villavicencio YL, Hernández-Hernández M, et al. Guía clínica. Definición y clasificación de la epilepsia. *Rev Mex Neurocienc* [Internet]. abril de 2019 [citado 28 de enero de 2024];20(2):7-12. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1665-50442019000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

52. Gambrell M, Flynn N. Crisis convulsivas. *Nursing (Lond)* [Internet]. 1 de junio de 2005 [citado 28 de enero de 2024];23(6):8-13. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-nursing-20-articulo-crisis-convulsivas-13076886>
53. González-Darder JM. Historia de la craneotomía. *Neurocirugía* [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 28 de enero de 2024];27(5):245-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130147316000245>
54. Carrillo Esper R, Zavaleta Bustos M, Álvarez Alcántara H, Carrillo Córdova DM, Carrillo Córdova CA. La importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en la prescripción de antibióticos. *Rev Fac Med México* [Internet]. junio de 2013 [citado 28 de enero de 2024];56(3):5-11. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0026-17422013000700002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
55. Santibáñez S C, Roque E J, Morales V G, Corrales W R. Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría. *Rev Chil Pediatría* [Internet]. octubre de 2014 [citado 28 de enero de 2024];85(5):546-53. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062014000500004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
56. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. *Med Clínica* [Internet]. 13 de marzo de 2020 [citado 17 de diciembre de 2023];154(5):178-84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775319306372>
57. Alarcón-Braga EA, Cornejo-Venegas G, Castillo-Soto A, Silva-Parra K, Glavic VB. Epidemiología y características de las patologías neuroquirúrgicas en un hospital peruano nivel III-1 de alta complejidad. Periodo 2008-2020. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo* [Internet]. 30 de junio de 2022 [citado 8 de diciembre de 2023];15(2):211-6. Disponible en: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/1290>
58. Planas Oñate A, González Rivera AE, Sánchez Miranda JM, Valdés Casanova J. Caracterización del paciente neuroquirúrgico no traumático en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Cuba Anestesiol Reanim* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 8 de diciembre de 2023];15(3):211-20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182016000300005
59. García Gómez A, Verde Martínez D, Fernández Castillo E, Pradere Pensado JC, Nistal Mena J. Caracterización del paciente con intervención neuroquirúrgica en cuidados intensivos. *Rev Cuba Med Intensiva Emerg*. 2020;19(4). Disponible

en:<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2020/cie204e.pdf>

60. León-Palacios JL, Carranza-Vásquez AP, Alaba-García W, Lovatón R. Craniectomía descompresiva como tratamiento primario de la hipertensión intracraneal por traumatismo encefalocraneano: Experiencia observacional en 24 pacientes. *ACTA MEDICA Peru* [Internet]. 24 de octubre de 2021 [citado 8 de diciembre de 2023];38(3). Disponible en: <https://amp.cmp.org.pe/index.php/AMP/article/view/2085>
61. Acevedo Cardoso J, Sánchez Sánchez S, Suárez Guerrero Y, García Alfonso de Armas T, Gómez Menéndez W. Resultado de la cirugía a pacientes con tumor cerebral en Cienfuegos. *Rev Finlay* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 8 de diciembre de 2023];7(3):168-78. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2221-24342017000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
62. Coasaca-Torres JA, Loayza-Alarico MJ, Navarrete-Mejía PJ. Complicaciones por rotura de aneurismas cerebrales en pacientes operados en un hospital de Lima-Perú. 2006 - 2014: Complications for breathing cerebral aneurysms in patients operated in a hospital of Lima- Peru. 2006 - 2014. *Rev Fac Med Humana* [Internet]. 2018 [citado 8 de diciembre de 2023];18(1). Disponible en: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/1266>
63. Gilete-Tejero IJ, Ippolito-Bastidas HZ, Bernal-García LM, Mata-Gómez J, García-Moreno R, Ortega-Martínez M, et al. The effect of age on the prognosis of patients with traumatic brain injury who undergo a craniotomy: analysis of a surgical series. *Rev Neurol* [Internet]. 16 de febrero de 2018;66(4):113-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435967/>
64. Grille P, Martínez L, Moraes L, Nuñez L, Canale A, Grille P, et al. Encuesta nacional de atención del paciente neurocrítico. *Rev Médica Urug* [Internet]. 2023 [citado 9 de diciembre de 2023];39(1). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-03902023000101204&lng=es&nrm=iso&tlng=es
65. Yerram S, Katyal N, Premkumar K, Nattanmai P, Newey CR. Seizure prophylaxis in the neuroscience intensive care unit. *J Intensive Care* [Internet]. 5 de marzo de 2018 [citado 8 de diciembre de 2023];6:17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836415/>
66. Dickson M, Bramley TJ, Kozma C, Doshi D, Rupnow MFT. Potential drug–drug interactions with antiepileptic drugs in Medicaid recipients. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 15 de septiembre de 2008 [citado 10 de diciembre de 2023];65(18):1720-6. Disponible en: <https://doi.org/10.2146/ajhp070508>

67. Alvarado ÁT, Muñoz AM, Loja B, Miyasato JM, García JA, Cerro RA, et al. Estudio de las variantes alélicas CYP2C9*2 y CYP2C9*3 en muestras de población mestiza peruana. *Biomédica* [Internet]. 1 de septiembre de 2019 [citado 10 de diciembre de 2023];39(3):601-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357368/>
68. Lin K, Guilhoto LMFF, Yacubian EMT. Drug-induced gingival enlargement - Part II. Antiepileptic drugs: not only phenytoin is involved. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* [Internet]. junio de 2007 [citado 10 de diciembre de 2023];13:83-8. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/jecn/a/8r4b98dcb9q4fV3LQHvf4SM/?lang=en>
69. Ali I, Bazzar A, Hussein N, Sahhar E. Potential drug-drug interactions in ICU patients: a retrospective study. *Drug Metab Pers Ther*. 20 de julio de 2020;35(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681774/>
70. Ghimire R, Prasad P, Parajuli S, Basnet R, Lamichhane P, Poudel N, et al. Potential Drug-drug Interaction among the Patients Admitted in Intensive Care Units of a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc* [Internet]. marzo de 2022 [citado 10 de diciembre de 2023];60(247):263-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9226745/>
71. Sadagoban GK, MEDAVENKATASUBBIAH, PARTHASARATHY A, Borra S. Case series on the Clinical evidence of Phenytoin toxicity: Is Ranitidine a cause? *International Journal of Pharmaceutical Research* [Internet]. 1 de abril de 2021;13(2). Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Sadagoban-G-K/publication/351229326_Case_series_on_the_Clinical_evidence_of_Phenytoin_toxicity_Is_Ranitidine_a_cause/links/612a6074c69a4e487964552d/Case-series-on-the-Clinical-evidence-of-Phenytoin-toxicity-Is-Ranitidine-a-cause.pdf
72. Kaas Oldenburg LI, Dalhoff KP, Sandoval LØ, Vermehren C. The Risk of Drug-Drug Interactions with Paracetamol in a Population of Hospitalized Geriatric Patients. *J Pharm* [Internet]. 20 de enero de 2020 [citado 10 de diciembre de 2023];2020:e1354209. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jphar/2020/1354209/>
73. Kostrubsky SE, Sinclair JF, Strom SC, Wood S, Urda E, Stolz DB, et al. Phenobarbital and Phenytoin Increased Acetaminophen Hepatotoxicity Due to Inhibition of UDP-Glucuronosyltransferases in Cultured Human Hepatocytes. *Toxicol Sci* [Internet]. 1 de septiembre de 2005 [citado 10 de diciembre de 2023];87(1):146-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi211>

74. Phan J, Ramos M, Soares T, Parmar MS. Poststroke Seizure and Epilepsy: A Review of Incidence, Risk Factors, Diagnosis, Pathophysiology, and Pharmacological Therapies. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 26 de octubre de 2022 [citado 10 de diciembre de 2023];2022:e7692215. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2022/7692215/>
75. Haltiner AM, Newell DW, Temkin NR, Dikmen SS, Winn HR. Side effects and mortality associated with use of phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Neurosurg* [Internet]. octubre de 1999 [citado 16 de diciembre de 2023];91(4):588-92. Disponible en: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/91/4/article-p588.xml>
76. Kumar S, Bharti AK, Prasad RS, Kumari S, Singh A, Yadav G. Efficacy of phenytoin for 7 days versus 21 days as prophylactic anticonvulsant in traumatic brain injury patients – A comparative study. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. agosto de 2022 [citado 9 de diciembre de 2023];11(8):4805-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9638559/>
77. Chumnanvej S, Dunn IF, Kim DH. THREE-DAY PHENYTOIN PROPHYLAXIS IS ADEQUATE AFTER SUBARACHNOID HEMORRHAGE. *Neurosurgery* [Internet]. enero de 2007 [citado 9 de diciembre de 2023];60(1):99. Disponible en: https://journals.lww.com/neurosurgery/abstract/2007/01000/three_day_phenytoin_prophylaxis_is_adequate_after.10.aspx

X. ANEXOS

ANEXO 1. Operacionalización de variables

Relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del servicio UCI-Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INSTRUMENTOS	INDICADORES	ESCALA	UNIDADES DE MEDIDA
Variable independiente Terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína	Terapia que utiliza el fármaco fenitoína para la prevención de convulsiones.	Revisión de la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína a través de las historias clínicas, kardex de enfermería y se participará de la visita médica diaria.	Dosis del medicamento	Historia clínica Kardex de enfermería	Cantidad de medicamento administrado	cuantitativo	cantidad
			Duración del tratamiento		Intervalo de administración de dosis	cuantitativo	cantidad
					Número de días de tratamiento	cuantitativo	cantidad
Variable dependiente Problemas relacionados al medicamento	Problema de salud experimentado por el paciente, como resultado clínico negativo derivado de la farmacoterapia y que, por su interferencia real o potencial, no permite conseguir el objetivo terapéutico esperado o genera efectos no deseados	Identificación de los PRM a través del análisis del formato de seguimiento farmacoterapéutico y revisión de guías clínicas.	PRM Necesidad	Formato de seguimiento farmacoterapéutico HNGAI (lado A)	Nº PRM Necesidad real	cuantitativo	cantidad
			PRM Efectividad		Nº PRM Necesidad potencial	cuantitativo	cantidad
				Nº PRM Efectividad real	cuantitativo	cantidad	
				Nº PRM Efectividad potencial	cuantitativo	cantidad	
				PRM Seguridad	Nº PRM Seguridad real	cuantitativo	cantidad
			Nº PRM Seguridad potencial		cuantitativo	cantidad	

ANEXO 2: Matriz de consistencia

Relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del servicio UCI-Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	VARIABLES	OBJETIVO GENERAL	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	MÉTODOS	INSTRUMENTOS
<p>PROBLEMA GENERAL ¿Cuál es la relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del Servicio UCI- Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD?</p>	<p>Variable independiente Terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína.</p> <p>Variable dependiente Problemas relacionados al medicamento</p>	<p>Determinar la relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos del Servicio UCI- Neurocirugía del HNGAI-ESSALUD</p>	<p>Describir las características demográficas (sexo, edad, enfermedad) de los pacientes neurocríticos que reciben terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína.</p>	<p>Consistió en la revisión diaria de la historia clínica de los pacientes hospitalizados en el servicio de UCI Neurocirugía del HNGAI. Se optó por incluir a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión encontrados en el Servicio en el tiempo de estudio de setiembre 2017 a mayo 2018.</p>	<p>Historia clínica</p> <p>Kardex de enfermería</p> <p>Formato de Seguimiento Farmacoterapéutico HNGAI (lado A)</p> <p>Guías clínicas</p>
<p>PROBLEMAS ESPECÍFICOS ¿Cuáles son las características demográficas (sexo, edad, enfermedad) de los pacientes neurocríticos que reciben terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína?</p>			<p>Clasificar los problemas relacionados al medicamento (Potenciales y Reales) de los pacientes neurocríticos que reciben terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína.</p>		
<p>¿Cuáles son los problemas relacionados al medicamento (Potenciales y Reales) de los pacientes</p>			<p>Identificar las causas que originan los problemas relacionados al medicamento en pacientes</p>		

neurocríticos que reciben terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína?			neurocríticos que reciben terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína.		
¿Cuáles son las causas que originan los Problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos que reciben terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína?			Establecer la relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos.		
¿Cuál es la relación entre la terapia profiláctica antiepiléptica con fenitoína y la incidencia de los problemas relacionados al medicamento en pacientes neurocríticos?					

ANEXO 6: Recomendaciones para el tratamiento profiláctico de convulsiones en pacientes neurocríticos según guías

TUMOR CEREBRAL

The screenshot shows the top portion of a clinical guideline document. At the top left, it features the logos for 'ANNALS OF ONCOLOGY' and 'ESMO'. The main title of the article is 'Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up'. Below the title, the authors are listed as P. Roth, A. Pace, E. Le Rhun, and M. Preusser, on behalf of the EANO Executive Board and ESMO Guidelines Committee. The document is dated November 24, 2020, and has a DOI of 10.1016/j.annonc.2020.11.003. A 'Check for updates' button is visible. On the right side of the header, there are navigation options: Log in, Register, Subscribe, and Claim. Below these, there are icons for PDF (488 KB), Figures, Save, Share, Reprints, and Request. A PlumX Metrics logo is also present.

- cerebral
- Convulsiones
- Deterioro neurocognitivo
- Tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular.
- Metodología
- Agradecimientos
- Dato suplementario

Recomendaciones

- Las convulsiones de nueva aparición en pacientes con cáncer sin antecedentes de tumor cerebral deben desencadenar un estudio neurológico, incluida una resonancia magnética cerebral [EANO: IV, B; ESMO: V, n/d].
- Dado que el empeoramiento de un trastorno convulsivo preexistente en pacientes con tumores cerebrales a menudo presagia la progresión del tumor, se debe considerar repetir la resonancia magnética y otros exámenes potencialmente necesarios, como análisis de sangre y LCR [EANO: IV, B; ESMO: V, n/d].
- La profilaxis anticonvulsivante primaria no está indicada en pacientes con tumores cerebrales [EANO: I, D; ESMO: Yo, D].
- El levetiracetam y la lamotrigina son las opciones preferidas de primera elección debido a su eficacia y buena tolerabilidad general [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/d].
- Los pacientes con tumores cerebrales que han sufrido ataques epilépticos y no son candidatos a cirugía deben recibir profilaxis secundaria hasta lograr el control local [EANO: IV, n/a; ESMO: V, n/d].
- Se deben evitar los anticonvulsivos inductores de enzimas en pacientes con tumores cerebrales [EANO: III, D; ESMO: III, D].
- Los juicios sobre la capacidad para conducir deben adherirse a las directrices y leyes nacionales y deben considerar no solo la epilepsia sino también otros aspectos de la función neurológica y neurocognitiva [EANO: IV n/a; ESMO: V, n/d].

Home > Stroke > Vol. 53, No. 7 > 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous ...

FREE ACCESS
REVIEW ARTICLE

PDF/EPUB

Tools Share

Jump to

Top 10 Take-Home

2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association

Steven M. Greenberg, Wendy C. Ziai, Charlotte Cordonnier, Dar Dowlatshahi, Brandon Francis, Joshua N. Goldstein, J. Claude Hemphill III, Ronda Johnson, ... [See all authors](#)

Originally published 17 May 2022 | <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407> | Stroke. 2022;53:e282–e361

5.4. Convulsiones y medicamentos anticonvulsivos

Recomendaciones para convulsiones y medicamentos anticonvulsivos

Los estudios referenciados que respaldan las recomendaciones se resumen en [Suplementos de datos 47 y 48](#).

COR	LOE	Recommendations
1	C-LD	1. In patients with spontaneous ICH, impaired consciousness, and confirmed electrographic seizures, antiseizure drugs should be administered to reduce morbidity. ^{325,326}
1	C-EO	2. In patients with spontaneous ICH and clinical seizures, antiseizure drugs are recommended to improve functional outcomes and prevent brain injury from prolonged recurrent seizures.
2a	C-LD	3. In patients with spontaneous ICH and unexplained abnormal or fluctuating mental status or suspicion of seizures, continuous electroencephalography (>24 hours) is reasonable to diagnose electrographic seizures and epileptiform discharges. ³²⁷
3: No Benefit	B-NR	4. In patients with spontaneous ICH without evidence of seizures, prophylactic antiseizure medication is not beneficial to improve functional outcomes, long-term seizure control, or mortality. ^{328–331}

Details R

Stroke

July 2022
Vol 53, Issue 7

- Instructions for Authors
- Submission Site
- AHA Journals EDI Editorial Board
- Author Reprints

Home > Stroke > Vol. 43, No. 6 > Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hem...

FREE ACCESS
RESEARCH ARTICLE

PDF/EPUB

Tools Share

Jump to

Abstract

Introduction

Incidence and Prevalence of aSAH

Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

E. Sander Connolly Jr, Alejandro A. Rabinstein, J. Ricardo Carhuapoma, Colin P. Derdeyn, Jacques Dion, Randall T. Higashida, Brian L. Hoh, Catherine J. Kirkness, Andrew M. Naidech, ... [See all authors](#) and on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Clinical Cardiology

Originally published 3 May 2012 | <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839> | Stroke. 2012.43:1711-1737

Manejo de las convulsiones asociadas con la HSA: recomendaciones

1. The use of prophylactic anticonvulsants may be considered in the immediate posthemorrhagic period (**Class IIb; Level of Evidence B**).
2. The routine long-term use of anticonvulsants is not recommended (**Class III; Level of Evidence B**) but may be considered for patients with known risk factors for delayed seizure disorder, such as prior seizure, intracerebral hematoma, intractable hypertension, infarction, or aneurysm at the middle cerebral artery (**Class IIb; Level of Evidence B**).

Details Related References Figures



ADVERTISEMENT
Google ha cerrado el anuncio

TRAUMATISMO ENCEFALOCRANEANO

NEUROSURGERY PUBLICATIONS **NEUROSURGERY** OPERATIVE NEUROSURGERY NEUROSURGERY PRACTICE CNS.ORG

[Log in or Register](#) [Subscribe to journal](#) [Get new issue alerts](#) 

 **Neurosurgery** Articles ▾ Search  [Advanced Search](#)

Issues ▾ Subject ▾ Latest Articles Submit ▾ Purchase Advertise ▾ Permissions Editorial Board ▾ History 

[< Previous Article](#) [Next Article >](#)

-  Outline
-  Download
-  Cite
-  Share
-  Favorites

BRAIN TRAUMA FOUNDATION TBI GUIDELINES

Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition

Seizure prophylaxis

Level IIA

- Prophylactic use of phenytoin or valproate is not recommended for preventing late PTS.
- Phenytoin is recommended to decrease the incidence of early PTS (within 7 d of injury), when the overall benefit is thought to outweigh the complications associated with such treatment. However, early PTS have not been associated with worse outcomes.
- **At the present time there is insufficient evidence to recommend levetiracetam compared with phenytoin regarding efficacy in preventing early post-traumatic seizures and toxicity.**

