

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

CUANTIFICACION DE PARAMETROS BIOQUIMICOS EN PACIENTES CON
TRATAMIENTO POR MAS DE UN AÑO DE CARBAMAZEPINA, INTERNADOS
EN EL HOSPITAL NACIONAL DE SALUD MENTAL.



Informe de tesis

presentado por

Olga Nadia Estela Villate Villatoro

Para optar al título de

Químico Biólogo

Guatemala septiembre de 1994

DL
06
T(1648)

JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DECANO	LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
SECRETARIA	LICDA. ELEONORA GAITAN IZAGUIRRE
VOCAL I	LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA GALVEZ
VOCAL II	LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN
VOCAL III	LIC. MIGUEL ORLANDO GARZA SAGASTUME
VOCAL IV	BR. JORGE LUIS GALINDO AREVALO
VOCAL V	BR. EDGAR ANTONIO GARCIA DEL POZO

DEDICO ESTE ACTO

- A DIOS
Por su bondad y misericordia infinita, que me han acompañado siempre.
- A MIS PADRES
A la memoria de mi madre Olga Lily Villatoro por su amor y sacrificios. A mi papá Ricardo O.Villate Alonso por su apoyo, amor y sacrificios.
- A MI ESPOSO
José Enrique Chang, por el amor, apoyo y comprensión que compartimos.
- A MIS HERMANOS
Inge, Teydda, Ricardo, Gustavo, Helga, Maribel, por todos sus sacrificios y el gran amor que compartimos.
- A MIS TIOS
Lic. Jorge Aristides Villatoro y Graciela Castillo de Villatoro, Dr.Gustavo Villate, René Castillo, con especial cariño, respeto y admiración.
- A MIS SOBRINOS
Guillermo Arnoldo, Ricardo Madleen, Diego Armando, Gustavito, Mayté, Teydda Joaquina, Teydda Grettel, Danilo, por ser la felicidad de mi familia.
- A LAS FAMILIAS
Montepeque Chinchilla, Chang Sánchez por su cariño y apoyo brindado.
- A MIS CUÑADOS
Dr. Juan René López Estrada, Lic. Arnoldo Najera
Por su amistad y cariño.
- A MIS AMIGOS
Oscar Gómez, Rosa Leytán, Dianett Chinchilla, Zully M., Yoly Salazar, Oscar Valladares, Lily Amiel, Norma G. Abraham Juárez.

DEDICO ESTA TESIS

Al pueblo de Tiquisate

Al Instituto Experimental "Julio César Méndez Montenegro"

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Al Hospital Nacional de Salud Mental:

Por haberme permitido realizar este estudio con el grupo de pacientes de la institución.

Al Hospital General San Juan de Dios:

Por haberme permitido procesar las muestras en el área de bioquímica.

Al Laboratorio Miles de Guatemala, división diagnóstica:

Por haberme proporcionado el equipo y reactivos para la determinación de la droga.

Por su colaboración:

Lic. Gustavo Rendón
Lic. Mario González
Lic. Francisco Castillo.
Lic. Federico Nave
Sra. Lucy Santis

I. RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el daño hepático producido por el tratamiento con carbamazepina por más de un año, en pacientes adultos del Hospital Nacional de Salud Mental. Para lo anterior, se cuantificaron las concentraciones de carbamazepina, gamma-glutamilttransferasa, alanin-aminottransferasa, proteínas totales y albúmina en sangre.

No se encontró evidencia significativa de cambios en los niveles de alanin-aminottransferasa, proteínas totales y albúmina ($p= 0.029$), pero sí se encontró evidencia de alteración en los niveles de gamma-glutamilttransferasa ($p<0.00001$).

Con base a lo anterior se puede afirmar que la gamma-glutamilttransferasa es el mejor indicador de daño hepático y es necesario evaluar otras pruebas bioquímicas que ayuden a determinar el nivel de daño hepático en forma más amplia.

También es necesario establecer un plan de monitoreo de los niveles de carbamazepina para poder ajustar las dosis terapéuticas de las mismas.

II. INTRODUCCION

El más común de los desórdenes convulsivos es la epilepsia que se caracteriza por ser una enfermedad nerviosa que provoca crisis convulsivas, puede haber pérdida repentina de la conciencia y de la actividad motora, fenómeno sensorial o comportamiento inadecuado.

La carbamazepina es una droga relativamente nueva e importante que se emplea para controlar los ataques convulsivos. Fue aprobada en Estados Unidos para usarse como agente anti-epiléptico en adultos en 1974. Actualmente está siendo utilizada con incrementada frecuencia en pacientes con ataques pobremente controlados por agentes terapéuticos tradicionales.

En el presente estudio se evaluó el daño hepático primario provocado por el tratamiento prolongado con carbamazepina. Para tal efecto se cuantificaron los siguientes parámetros bioquímicos: gamma-glutamilttransferasa, alanin-aminotransferasa, proteínas totales y albúmina en suero, esperándose encontrar al menos dos de los cuatro parámetros bioquímicos alterados. También se determinó la concentración de carbamazepina en suero, tratando de hacer algún tipo de relación entre nivel de la droga y el daño hepático producido.

III. ANTECEDENTES

A. Generalidades

La epilepsia es una enfermedad en la cuál el paciente tiene ataques o crisis convulsivas repetidas, las cuáles son descargas anormales, excesivas y sincrónicas, que se originan en uno o varios grupos de neuronas hiperexcitables.

La carbamazepina es una droga usada en el manejo profiláctico de ataques parciales con sintomatología compleja (ataque psicomotor o del lóbulo temporal), ataque tónico clónico generalizado (gran mal) y de ataques mixtos; que incluyen: ataque parcial con sintomatología compleja, ataque tónico clónico generalizado, u otros ataques parciales o generalizados. No es efectiva en el tratamiento del pequeño mal y ataque mioclónico (1-3)

B. Historia

La carbamazepina es una droga relativamente nueva e importante para combatir trastornos convulsivos, utilizada por mas de veinte años (4). Esta siendo usada con incrementada frecuencia en pacientes que responden pobremente a los agentes terapéuticos tradicionales (5).

Fue sintetizada a principios de 1950 (6), pero según otro estudio , esta droga fue sintetizada por Schindler (de Geigy) en 1953 (2). Se emplea desde la década de 1960 para la neuralgia del trigémino (6,7). Fue introducida en Europa en 1962 (6) y se aprobó en los Estados Unidos para usarse como agente antiepiléptico en adultos en 1974 y luego en 1979 para su uso

en niños después de los seis años de edad(8).

El uso como anticonvulsivante fue subsecuente al tratamiento de neuralgia trigeminal, glosofaríngea, dolor tabético y síndrome miotónico. Mas recientemente se ha encontrado que tiene propiedades importantes en el tratamiento de desórdenes psiquiátricos (6).

C. Química

La carbamazepina fue desarrollada en el laboratorio por J.R. Geigy AG (basel, Switerland) en 1953 (6). Esta droga tiene relación química con los antidepresivos tricíclicos. Es un derivado del iminoestilbeno con un grupo carbamilo en la posición cinco (9), esta fracción es esencial para la actividad antiepiléptica. Con una fórmula empírica de $C_{15}H_{12}N_2O$ y peso molecular de 236,26 Daltons, se encuentra disponible en el comercio en tabletas masticables de 100 y 200 mg.

Se comporta como una sustancia lipofílica, es virtualmente insoluble en agua y éter, puede ser extraída de materiales biológicos con etanol, cloroformo y otros solventes como acetona (6,8,10).

La inestabilidad en la doble unión entre las posiciones 10 y 11 de la molécula de carbamazepina, provee un sitio desfavorable de acción para la biotransformación enzimática. En el hígado sobre oxidación por enzimas microsomales, formando el 10,11-epóxido, su principal metabolito, que es de significancia clínica debido a su actividad antiepiléptica y propiedades antineurálgica (2,11), pero se cree que también está

implicado en sus efectos colaterales neurotóxicos (12).

D. Farmacocinética

Las características farmacocinéticas de la carbamazepina son complejas y están influidas por su limitada solubilidad en agua y por la capacidad de aumentar su conversión en el metabolito 10,11-epóxido carbamazepina, por las enzimas oxidativas del hígado, por medio del sistema enzimático, citocromo P450.

1. Absorción:

La carbamazepina es absorbida de manera lenta y casi en su totalidad en el tracto gastrointestinal (1,8,13).

Cuando la terapia de administración es oral y con tabletas, se alcanzan concentraciones pico en el plasma de 2-8 horas y de 4-8 horas en el suero, según otro estudio (13).

La concentración de carbamazepina "pico" es cuando el grado de absorción y eliminación son iguales.

La biodisponibilidad de las tabletas orales y la suspensión son iguales, aunque el rango de absorción es mejor para la suspensión. Además resulta una mayor biodisponibilidad si las tabletas son ingeridas con una comida en vez de estar en ayunas. (1,8).

Se necesita de dos a cuatro días de tratamiento para alcanzar las concentraciones estables o de mejor concentración. El estado estable se define como el estado de balance entre absorción, distribución y excreción de la droga, para mantener

una concentración constante en la sangre (11,12).

Algunos investigadores han observado que frecuentemente ocurre ataxia y anorexia cuando las concentraciones son mayores de 10 mcg/ml. Este estado de mejor concentración puede variar dependiendo de la dosis, masa muscular y edad (1).

2. Distribución:

Los volúmenes de distribución no pueden ser determinados para carbamazepina, debido a que no puede administrarse por vía intravenosa. En los pacientes epilépticos tratados crónicamente, se asume una biodisponibilidad completa en dosis orales y de volúmenes aparentes de distribución (8).

La carbamazepina está unida a las proteínas del plasma en un 70-80 por ciento (6). El 10,11-epóxido es el metabolito más importante y activo, encontrándose que su concentración no es mayor del 15 por ciento de la droga original, esto explica la variación de la concentración de la droga en diferentes fluidos orgánicos y tejidos. Cruza la barrera placentaria y hematocerebral, puede ser excretada en la leche (6, 11,14).

La concentración mínima efectiva en plasma es 4 mcg/ml (8). Los rangos terapéuticos para carbamazepina total es de 8-12 mcg/ml (15) y según otro estudio el rango es de 4-10 mcg/ml (6). Los efectos tóxicos están asociados con concentraciones arriba de 12 mcg/ml en pacientes que toman sólo carbamazepina, pudiendo ocurrir aún con concentraciones más bajas en pacientes que toman otras drogas antiepilépticas al

mismo tiempo (8).

La carbamazepina está unida a la albúmina y en menor grado al alfa-1-ácido glicoproteína (AAG) en plasma, encontrándose un 25 por ciento de carbamazepina libre en el plasma, también otro estudio manifiesta el 19 a 33 por ciento y de 10 a 50 por ciento. Esta variabilidad interindividual es debido a la variación en las concentraciones del albúmina y alfa-1-ácido glicoproteína (8). La fracción libre de 10,11-epóxido va de rangos de 0.16 a 0.50 por ciento en pacientes epilépticos y está influenciada por cambios en la concentración de albúmina, a diferencia del compuesto original, el epóxido no está unido al alfa-1-ácido glicoproteína (14).

3. Eliminación:

La hidroxilación requiere la actividad del oxígeno la cuál es realizada por un citocromo especializado denominado P450, porque el complejo que forma con el CO tiene una absorbancia máxima a 450 nm.

La eliminación corporal de carbamazepina, está determinada predominantemente por la eliminación hepática, por medio del sistema enzimático citocromo P450.

El citocromo P450 es el componente terminal de una cadena transportadora de electrones encontrados en las mitocondrias adrenales y en los microsomas del hígado. La función de este ensamblaje es la hidroxilación en lugar de la fosforilación oxidativa. Los NADPH transfieren sus electrones

hasta la forma oxidada del citocromo P450. La forma reducida del P450 activa entonces el O_2 (3,16,17).

Se calcula que 1 a 2 por ciento de las dosis administradas de carbamazepina es excretada inalterada en el riñón. Una terapia combinada con otras drogas inductoras de enzima, tales como fenitoína, fenobarbital y primidona, pueden incrementar la eliminación hepática de carbamazepina, resultando en una disminución de la concentración del estado estable (9).

4. Vida media:

La vida media en plasma de dosis únicas de carbamazepina en pacientes voluntarios sanos, ha alcanzado valores de hasta 55 horas (14), en otro estudio ha alcanzado de 35 horas (8).

En adultos que han recibido terapia antiepiléptica combinada, la vida media en plasma ha sido de 5-14 horas, pero según otro estudio de 2-8 horas (8,13,18).

En adultos que han tomado sólo carbamazepina con terapia crónica, la vida media ha sido de 11 - 27 horas y otro estudio presenta de 10 - 20 horas (14).

E. Monitoreo

La concentración en plasma de carbamazepina deben ser - cuantificadas aproximadamente tres semanas después de iniciada la terapia, cuando la inducción es máxima y ha alcanzado el verdadero estado estable (cinco vidas medias después de empezado el tratamiento o cambiado de dosis (8,19). La concentración que se obtenga deberá usarse en la evaluación de la

respuesta clínica del paciente, para decidir si es necesario un ajuste de la dosis, esta droga se puede cuantificar en el suero por varios métodos (Tabla No. 1).

F. Usos clínicos

Es un agente anticonvulsivo y se ha vinculado con una ausencia relativa de efectos secundarios importantes. Esta droga se usa como tratamiento de primera elección en ciertos tipos de epilepsia, tales como los accesos psicomotores y parciales, en el gran mal o ataque tónico clónico generalizados (20-22). No es efectiva en el manejo de ataques de ausencia o pequeño mal (1).

Se emplea desde la década de 1960 para tratar la neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo (7). Tiene eficacia adicional en una variedad de síndromes psiquiátricos, caracterizados por una excitación e impulsividad, incluyendo manía, retardación mental, psicosis hostil violenta, siendo una alternativa viable en el tratamiento de agitación agresiva en pacientes dementes y deshabitación alcohólica y además en el síndrome de piernas dormidas (23,24).

G. Toxicidad y reacciones secundarias

Los efectos tóxicos están asociados con concentraciones arriba de 12 mcg/ml. La intoxicación aguda por carbamazepina puede ocasionar estupor o coma, hiper-irritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria. Se han encontrado casos de hepatitis fulminante, asociado con ingesta de carbamazepina (4,25).

Se han reportados casos de intoxicación, debido a interacción imprevista con otras drogas (14). Se han reportado aumentos en la concentración de carbamazepina, con tratamiento crónico, en pacientes que se les administra antibióticos macrólidos (3,13). También se ha encontrado interacción con danazol produciéndose toxicidad aguda de carbamazepina, ya que se ve aumentada su concentración casi al doble, pero la mayoría de los casos de toxicidad son por envenenamientos deliberados (14).

Durante la administración prolongada de carbamazepina los efectos secundarios mas frecuentes comprenden, somnolencia, vértigo, ataxia, diplopia y visión borrosa. Estos efectos pueden ser transitorios y reversibles espontáneamente aunque algunas veces pueden ser irreversibles o fulminantes. Estos efectos adversos pueden ser agrupados en tres mecanismos de acción:

- reacciones que resultan de acciones farmacológicas conocidas de carbamazepina (más del 80 por ciento del total).
- efectos inmunomediados anormales (menos del 10 por ciento).
- reacciones ideosincráticas debido a una reactividad anormal y desconocida en el sujeto (menos del 5 por ciento).

En este primer grupo, se incluyen más las del sistema nervioso central y algunos del cardiovascular, digestivo, hepático y efectos metabólicos adversos o tóxicos que a menudo dependen de diferentes factores tales como dosis administradas, la integridad de los sistemas metabólicos y excretores, la duración de la terapia, efectos sinérgicos y de terapia combinada

(6). El grupo restante incluye efectos sobre el sistema cutáneo y hematopoyético, tales como anemia aplásica, rash cutáneo, síndrome de Stevens Johnson, leucopenia severa, trombocitopenia y hepatitis fulminante. Esos efectos son imprevisibles pero afortunadamente raros. Afortunadamente un 25 a 30 por ciento de pacientes reportan efectos adversos.

Al comienzo de la terapia, no es usual observar la ocurrencia de náuseas, anorexia, visión borrosa, diplopia, vértigo, diarrea y elevación sérica de aspartato aminotransferasa (AST o GOT), alanin-amino transferasa (ALT o GPT) y fosfatasa alcalina. Dichos efectos al reducir la dosis de carbamazepina son imperceptibles y pasajeros (6).

La toxicidad de las drogas antiepilépticas, han sido reconocidos por muchos años, así la toxicidad hepática causada por esta droga puede ser clasificada como reacciones idiosincráticas (6,26).

H. Terapia

La dosis de mantenimiento de carbamazepina en niños y adultos mayores de 15 años de edad, va de rango de 7 a 15 mg/kg/d. Es una persona de 70 kg., se podrá administrar de 500 a 1000mg/d.

El rango es designado para alcanzar un estado estable de carbamazepina en el plasma de 6mcg/ml en muchos pacientes (8). Las dosis pueden ser ajustadas a las necesidades del paciente para lograr un adecuado control de los ataques, lo que requiere usualmente de concentraciones en plasma de 4 a 12.5 mcg/ml (16-50 micromol/l). La dosis inicial que se sugiere es de 100 a 200

mg, una o dos veces diarias, incrementando la dosis a 0.8 a 1.2 grs, diariamente en 2 a 4 dosis divididas (8). También se recomiendan incrementos en la dosis de 200 mg diariamente (10). Dosis mayores de 1,200 mg no son recomendados por el fabricante.

I. Parámetros bioquímicos a evaluar:

1. Gamma-glutamyltransferasa (GGT)

La gamma-glutamyltransferasa fue descubierta por Hanes et al en 1950, es una enzima que se encuentra distribuida en diferentes partes del organismo, como en los riñones, páncreas, vesícula seminal, hígado., bazo y cerebro. Con un peso molecular de 90,000 Daltons, es una de las peptidasas que rompen los enlaces de los aminoácidos terminales de las proteínas. Ataca el grupo carboxilo, especialmente el ácido - glutámico, el cual puede ser transferido a varios aceptores, entre los que se incluyen péptidos, L-aminoácidos y agua. La especificidad reside grandemente en la porción γ -glutamyl del sustrato (27-30).

La función de esta enzima en el organismo es transportar el aminoácido del exterior de la célula al interior de la misma, enzima y aminoácido se unen para formar el compuesto gamma glutamil-aminoácido en el interior de la membrana, siendo posteriormente liberado el aminoácido. La enzima fue encontrada primeramente en tejido renal, en donde su concentración es alta pero luego se encontró en suero y otro tipo de células excep-

tuando el tejido muscular. Puede encontrarse en el citosol, pero la fracción mayor está localizada en la membrana celular, más específicamente en la fracción lipoproteíca (31).

La GGT sérica se aumenta generalmente en presencia de una enfermedad hepática (30). La enzima cataliza 3 tipos de reacciones metabólicas que pueden ocurrir simultáneamente:

Hidrolisis: a través de la cual el residuo glutamilo es separado en forma de ácido glutámico libre.

Transpeptidación interna: el grupo glutamil liberado puede ser transferido de nuevo al mismo sustrato.

Transpeptidación externa: el grupo glutamilo se transfiere a la glicilglicina que es uno de los aceptores más ávidos.

Se observa elevación de la actividad de GGT sérica en enfermedades tales como: neoplasmas renales, infarto renal, síndrome nefrótico, pancreatitis, colestasis, cirrosis hepática, metástasis de hígado y hepatitis viral. A diferencia de la fosfatasa alcalina, los niveles de GGT son normales en las enfermedades óseas, por lo que el análisis conjunto de ambas enzimas, permite diferenciar una enfermedad hepática enmascarada por una afección ósea. También la determinación de GGT, con la fosfatasa alcalina, transaminasas y bilirrubinas, amplía el panorama del diagnóstico diferencial de las enfermedades hepáticas primarias y secundarias (32,33).

La administración de drogas anticonvulsivantes como la carbamazepina pueden producir el incremento de esta enzima en

suero, y se ha usado como indicador altamente sensible de la función hepática y de agresión tóxica, que tiene la ventaja de señalar un daño hepático primario, aun cuando la actividad enzimática de otros parámetros bioquímicos no se encuentren alterados (16,17,28,30-36).

2. Alanina-aminotransferasa (ALT)

La alanina-aminotransferasa cataliza la transferencia de un grupo amino entre L-alanina y el L-glutamato; los ceto-ácidos correspondientes de este proceso son el α -cetoglutarato y el piruvato. La reacción que se lleva a cabo es de tipo reversible y el equilibrio que se alcanza, favorece la formación de alanina y α -cetoglutarato como productos.

Esta enzima tiene acción eminentemente intracelular por lo que la actividad sérica en condiciones normales es baja o nula, sin embargo un aumento de la actividad sérica será evidencia de un deterioro de los tejidos en donde se localiza, principalmente en el hígado se encuentra en cantidades significativas. La estimación de las enzimas ALT, GGT y colinesterasa, son consideradas un punto importante de diferenciación del tipo de daño celular.

Cuando existe un leve daño hepatocelular en asociación con defecto de permeabilidad, puede resultar un incremento de los niveles de suero de las enzimas del citosol como AST y ALT, mientras la GLDH, está marginalmente elevada. En daño hepático inducido por alcohol, la ALT no se encuentra tan elevada como la colinesterasa y la ALP. En cirrosis los valores normales de ALT en suero se pueden duplicar y en hepatitis

crónica los valores pueden quintuplicarse.

La ALT es estable en el suero durante 3 días a temperatura ambiente y hasta una semana a $\pm 4^{\circ}\text{C}$ (37).

En otro estudio se encontró que la actividad de esta enzima se ve incrementada a partir del primer día al cuarto, después de haber realizado la toma de muestra o venipuntura, sin tomar en cuenta la temperatura de almacenamiento, por lo tanto se incrementa en un 10 por ciento al tercer día a temperatura ambiente, en 26 por ciento al tercer día en muestras almacenadas en el refrigerados y un 29 por ciento al segundo día en muestras guardadas en el congelador(38).

Cualquiera sea el caso, la determinación de alanin-aminotransferasa adquiere importancia diagnóstica cuando sus valores se comparan con los de otras enzimas de origen tisular similar, permitiendo así completar el perfil enzimático de órganos como el hígado, en la evaluación de daño hepático causado por carbamazepina.

3. Proteínas totales

Las proteínas son polímeros lineales α -aminoácidos, muchas de ellas contienen sustancias anexas que no son aminoácidos y se denominan grupos prostéticos, las proteínas que contienen aminoácidos únicamente se denominan proteínas simples; las que contienen otros materiales, proteínas complejas. Actúan como elementos estructurales y de transporte, aparecen como enzimas, hormonas, anticuerpos, factores de la coagulación y otros. En el plasma las proteínas contribuyen a mantener el volumen del

fluido circulante, transportar sustancias relativamente insolubles y también actúan en la inactivación de compuestos tóxicos (29).

Numerosas proteínas son transportadores específicos de moléculas pequeñas. La mayoría de las proteínas transportadoras son globulares como por ejemplo la tiroglobulina que transporta ácidos grasos libres, bilirrubina no conjugada, calcio y muchos otros compuestos (29).

Las propiedades químicas de las proteínas están basadas en sus aminoácidos y grupos prostéticos, las propiedades físicas en los espectros de absorción, y las biológicas en que sirven de transportadores, receptores y catalizadores (28,30,37).

El método más empleado frecuentemente para determinar - proteínas séricas totales es la reacción de biuret. En esta reacción el ión cúprico reacciona con los enlaces peptídicos de las proteínas en medio alcalino formando un complejo color violeta con una absorción máxima de 540 nm (29).

4. Albúmina

Es la fracción más abundante de las proteínas en el suero, es sintetizada en el hígado, tiene un peso aproximado de 69,000 Daltons, es soluble en agua y en soluciones salinas. La estructura primaria está compuesta de 610 aminoácidos dispuestos en una sola cadena peptídica. En la molécula existen unos 17 puentes

disulfuro, pero tan sólo un grupo SH; la molécula tiene una gran afinidad por todos los iones, en particular los aniones. Estas cualidades (modificación alostérica de configuración y fijación iónica) ayudan a explicar su importante papel como molécula portadora de muchas sustancias, como ácidos grasos, ácido uríco, vitamina C libre, colinesterasa, histamina, triyodotironina, etc (37).

Clinicamente pueden disminuir las proteínas plasmáticas en caso de: pérdida excesiva como en la albuminuria grave (en la nefrosis), quemaduras extensas (en este caso la hipoproteinemia puede quedar enmascarada por la hemoconcentración), desnutrición de larga duración, lesiones del tubo digestivo que produce pérdida de protefnas y lesiones hepáticas que afectan directamente la síntesis proteíca (37-39).

IV. JUSTIFICACIONES

Enfermedades crónicas como la epilepsia, requieren para su tratamiento, drogas anticonvulsivas como la carbamazepina. Esta droga se ha empezado a usar recientemente para controlar pacientes con ataques, que han reaccionado pobremente a otros agentes terapéuticos tradicionales.

Existen métodos de monitoreo de carbamazepina en sangre, pero en Guatemala son considerablemente caros, por lo que no es un análisis de rutina en los pacientes con dicho tratamiento. En la mayoría de los casos no se monitorean las dosis adecuadas para cada paciente, aumentando de esta manera los riesgos de toxicidad o efectos secundarios en el mismo. Se desconoce inclusive los niveles terapéuticos y sub-terapéuticos que se obtienen. Por lo anterior es necesario evaluar el grado de daño hepático que produce la administración de carbamazepina en un tiempo de tratamiento mayor de un año. Para tal efecto, las pruebas bioquímicas que se utilizaron son: gamma-glutamilttransferasa, alanin-aminotransferasa, proteínas totales y albúmina, que son pruebas de evaluación hepática.

V. OBJETIVOS

- A. Evaluar el daño hepático en paciente adultos de ambos sexos, quienes tenían tratamiento prolongado con carbamazepina en el Hospital Nacional de Salud Mental.
- B. Correlacionar la concentración de carbamazepina con el posible daño hepático, medido por la alteración de gamma-glutamilttransferasa, alanin-aminotransferasa, proteínas totales y albúmina en suero.
- C. Cuantificar la concentración de carbamazepina en suero.
- D. Cuantificar los niveles séricos de gamma-glutamilttransferasa, alanin-aminotransferasa, proteínas totales y albúmina.

VI. HIPOTESIS

Los pacientes que tienen tratamiento prolongado con carbamazepina, presentan valores alterados en por lo menos dos de las cuatro pruebas bioquímicas estudiadas.

VII. MATERIALES Y METODOS

A. UNIVERSO DE TRABAJO

Se estudiaron 30 pacientes adultos y de ambos sexos, internados en el Hospital Nacional de Salud Mental, quienes tenían tratamiento de carbamazepina por más de un año. Se excluyeron a todos aquellos que presentaron una o más de las siguientes características: menores de 25 años, mujeres embarazadas, con tratamiento simultáneo de otras drogas y antecedentes de enfermedades hepáticas y renales.

B. RECURSOS

1. Humanos:

- a. Autora: Olga Nadia Estela Villate Villatoro.
- b. Asesor: Lic. Francisco Castillo Gutiérrez.

2. Institucionales:

- a. Hospital Nacional de Salud Mental.
- b. Laboratorio clínico, área de bioquímica, Hospital Nacional San Juan de Dios.

3. Físicos:

- Jeringas de 10cc, con aguja No. 22
- Tubos de ensayo de 12 x 75 mm.
- Gradilla
- Frascos para suero

- Pipetas serológicas de 50 d/l de 1 y 5 mls.
- Balón aforado de 50 ml
- Probeta de 50 ml
- Centrifuga Rotofix 2000
- Refrigeradora Phillips a -4°C
- Fluorómetro AMES para fluorescencia fotométrica
- Espectrofotómetro Coleman
- Juego de reactivos AMES TDA/Carbamazepina
- Juego de reactivos Sera-Pak, de gamma-glutamyltransferasa, AMES.
- Juego de reactivos Proti 2, de proteínas totales y albúmina, Wiener Lab.
- Juego de reactivos Transaminasas 200, de alanin-aminotransferasa, Wiener Lab.

C. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Para el grupo en estudio, se hizo mediante la revisión de fichas médicas y para el grupo testigo mediante un cuestionario.

D. METODOLOGIA

1. Procedimiento:

Toma de muestra: las muestras de sangre se extrajeron en ayunas, a los pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental, y se precesaron aproximadamente una hora después de ser extraídas en el área de bioquímica del Hospital Nacional San Juan de Dios.

a. Se centrifugaron las muestras de sangre a una velocidad

- de 3,000 RPM durante 10 minutos.
- b. Se separó el suero.
- c. Se descartaron los sueros que se encontraron lipémicos, ictericos, o que mostraban evidencia de hemólisis.
- d. El suero se dividió en dos alicuotas, una para cuantificar carbamazepina y las otras para las pruebas bioquímicas.

2.- Cuantificación de carbamazepina serica (41)

Principio:

La carbamazepina y la muestra, compiten con el reactivo fluorogénico (FDR), por los sitios de unión del anticuerpo. El FDR no unido al anticuerpo es hidrolizado por la enzima β -galactosidasa para producir un producto fluorescente. La fluorescencia producida es proporcional a la concentración de carbamazepina en la muestra.

1. Procedimiento:

- a. Dejar que los componentes del kit lleguen a la temperatura ambiente (15°-30°C), para la mejor ejecución del test. La temperatura no debe fluctuar más que ± 3 °C durante la prueba.
- b. Marcar los tubos de vidrio de 12 x 75 mm, para identificar la muestra, soluciones patrón y control.
- c. Pipetear 2.5 ml de buffer diluido dentro de cada tubo de reacción.
- d. Pipetear 50 μ l de cada solución patrón o muestra en cada tubo.
- e. Preparar respectivamente, dos cubetas para cada tubo de reacción, correspondiendo al No. 1 y 2 para la solución patrón de mayor concentración (20 mcg/ml) y así sucesiva-

mente para las restantes concentraciones de 15 mcg/ml, 5 mcg/ml, 0 mcg/ml.

- f. Pipetear 1.5 ml de AER (reactivo enzima-anticuerpo) diluido dentro de cada tubo de reacción.
- g. Pipetear 50 ul de cada solución patrón o muestras en las cubetas de reacción correspondientes.
- h. Agregar 50 ul de FDR (reactivo fluorogénico) en cada cubeta de reacción con intervalos de 30 segundos, empezando por la solución patrón de mayor concentración, hasta terminar las muestras y el control.
- i. Incubar a 37°C por 20 minutos, durante este tiempo se pipetea 1.5 ml de buffer diluido en una cubeta y se ajusta el fluorómetro en su lectura a cero con buffer diluido; a los diecinueve minutos de hacer la primera adición de FDR, se hicieron las lecturas en el fluorómetro, empezando por la solución patrón de mayor concentración, con intervalos de 30 segundos. Cada cubeta de reacción se incuba con FDR por 20 minutos. Enseguida se procede a leer el resto de las cubetas, exactamente en el orden en que fueron adicionadas de FDR. El fluorómetro registra las lecturas automáticamente.

3. Cuantificación de gamma-glutamyltransferasa (43)

Principio:

La enzima GGT cataliza la transferencia del grupo glutamil del sustrato dador incoloro, L- γ -glutamyl 3,5-dibromo-4-hidroanilidato al sustrato receptor glicilglicina, formando γ -glutamylglicina y liberándose 3,5-dibromo-4-hidroxianilina, esta con ascorbato-oxidasa, reacciona con 2,5 dimetilfenol y produce una quinonemonoimina azul.

1. Procedimiento:

- a. Pipetear en una cubeta 1.0 ml de solución de trabajo y de muestra 0.05 ml.
- b. Mezclar e incubar a 37°C por 2 minutos.
- c. Hacer las lecturas de absorbancia a una longitud de onda de 600 nm, al cabo de dos minutos y se puso simultáneamente el cronómetro, repitiendo las lecturas pasados exactamente 1, 2 y 3 minutos a la misma temperatura.
- d. Calcular el promedio de los cálculos de absorbancia por minuto para determinar la actividad de GGT de la muestra (14).

$$UI \text{ de GGT} = Abs_{610 \text{ nm}} / \text{min} \times f$$

f = factor de GGT (1257).

Valores de referencia:

15-56 U L Hombres

14-42 U L Mujeres

4. Cuantificación de alanina-aminotransferasa (44)

Principio:

La L-alanina reacciona con el α -cetoglutarato en presencia de ALT para formar glutamato y piruvato. El piruvato formado reacciona con la 2,4 dinitrofenilhidrazina, produciéndose en medio alcalino un compuesto coloreado - que se lee a 505 nm.

1. Procedimiento:

- a. Marcar dos tubos B (blanco) y D (muestra), y se agrega 0.5 ml de sustrato de ALT.
- b. Colocar en baño de maría a 37°C por unos minutos y se agrega 100 μ l de suero al tubo marcado con D y 100 μ l de agua al tubo blanco.

- c. Mezclar con agitación suave e incubar exactamente 30 minutos. agregar 0.5 ml de 2,4-dinitrofenilhidrazina a ambos tubos.
- d. Mezclar por inversión y retirar del baño. Después de dos minutos hacer las lecturas en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 505 nm, llevando el aparato a cero - con agua destilada.
- f. El color final de la reacción es estable sólo 30 minutos.

Valor de referencia:

para ambos sexos: 0-12 U/L

5. Cuantificación de proteínas totales (45)

Principio:

Los enlaces peptídicos de las proteínas reaccionan con el ion cúprico, en medio alcalino, para dar un complejo de color violeta con máximo de absorbancia a 540 nm, - cuya intensidad es proporcional a la concentración de proteínas totales en la muestra.

1. Procedimiento:

- a. Marcar tres tubos B(blanco), S(estándar) y D (muestra), colocar 50 ul de agua destilada al tubo B; 50 ul de suero patrón al tubo S y 50 ul de muestra al tubo D.
- b. Agregar 3.5 ml de reactivo de etilendiamin-tetrasódico/cobre, (EDTA/Cobre: 13 mmol/l en NaOH 875 mmol/l y alquil aril éter).

Mezclar con varilla e incubar por 15 minutos a 37°C.

- c. Retirar los tubos del baño de maría y dejar enfriar, hacer las lecturas en el espectrofotómetro a 540 nm.

hacer las lecturas en el espectrofotómetro a 540 nm.

- d. El color de la reacción es estable por 12 horas.

Realizar los cálculos de la siguiente manera:

$$g/dl = D \times f \quad f = \frac{P.T. \times g/dl}{S}$$

g/dl = gramos por decilitro

D = muestra

f = factor

S = estándar g/dl

P.T. = proteínas totales.

Valor de referencia:

Para ambos sexos: 6.1 a 7.9 g/dl.

6. Cuantificación de albúmina

Principio:

La albúmina reacciona específicamente sin separación previa con la forma aniónica de la Bromo-cresolsulfonftaleína (BCF), en un medio tamponado a pH 3.8. El aumento de absorbancia a 625 nm, respecto al blanco de reactivo, es proporcional a la cantidad de albúmina presente en la muestra.

1. Procedimiento:

- Marcar tres tubos B(blanco), S(estándar) y D(muestra).
- Agregar 10 ul de suero patrón en el tubo S.
- Agregar 10 ul de suero en el tubo D.
- Agregar 3.5 ml de reactivo BCF a todos '3) tubos.
- Mezclar con varilla y mantenerlos a temperatura de 15-28°C durante 10 minutos.

durante 10 minutos.

- f. Hacer las lecturas en el espectrofotómetro a 625 nm.
- g. El color es estable solamente 20 minutos y hacer los cálculos de la siguiente manera:

$$\text{Albúmina g/dl} = D \times F \quad f = \frac{\text{Alb. g/dl}}{S}$$

D= muestra

f= factor

Alb. g/dl = albúmina en gramos por decilitros.

Valor de referencia:

para ambos sexos = 3.5 a 4.8 g/dl.

E. DISEÑO DE LA INVESTIGACION

1. Muestra:

Se estudiaron un total de 60 pacientes adultos de ambos sexos, separados en dos grupos, un grupo de investigación compuesto por 30 pacientes internados en el Hospital Nacional de Salud Mental, quienes tenían tratamiento de carbamazepina por más de un año, y un grupo control o testigo compuesto por 30 adultos sanos.

2. Análisis estadístico:

Los resultados obtenidos se analizaron mediante la prueba estadística de chi-cuadrado de Mantel Haenszel y una tabla de 2 x 2 con el propósito de determinar que valores se encontraban alterados o normales para cada parámetro bioquímico y si existía diferencia significativa respecto al grupo control.

Una tabla de 2 x 3 en el grupo de pacientes con respecto al valor normal y alterado de gamma-glutamyltransferasa y los niveles terapéuticos, sub-terapéuticos y sobre-terapéuticos de carbamazepina. Por otro lado se presentó el coeficiente de correlación para demostrar si la concentración de gamma-glutamyltransferasa guarda una correlación lineal con respecto a las concentraciones de carbamazepina.

VIII. RESULTADOS

En este estudio se evaluó el posible daño hepático, causado a treinta pacientes adultos de ambos sexos, que se encontraban internados en el Hospital Nacional de Salud Mental y que habían tenido una terapia única con carbamazepina.

Se cuantificaron las concentraciones de carbamazepina en suero, por medio del método de inmunoensayo enzimático (Fluorescencia fotométrica AMES/TDA). No se realizaron mediciones de la droga en otros fluidos, tales como: saliva y orina porque no eran de interés para este estudio.

Los niveles encontrados de la droga se clasificaron de la siguiente manera: nivel sub-terapéutico (concentraciones menores de 8mcg/ml y nivel terapéutico (concentraciones entre 8 y 12 mcg/ml) y nivel sobre-terapéutico (concentraciones mayores de 12 mcg/ml). Los resultados obtenidos se encuentran en la tabla 1 y 2.

A ambos grupos control y en estudio, se les midieron las actividades de GGT, alanin-aminotransferasa, proteínas totales y albúmina, estos resultados se analizaron por medio de las pruebas estadísticas de chi-cuadrado de Mantel Haenszel y prueba exacta de Fischer (Tabla No.3)

El grupo control estaba formado por treinta adultos sanos con similares características respecto a sexo y edad del grupo en estudio, a ambos grupos se les midieron las actividades de

los cuatro parámetros bioquímicos que se mencionan con anterioridad, y los resultados obtenidos, demuestran que sí existe una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.001$) (Tabla No. 6).

Los resultados de los niveles de carbamazepina encontrados en el grupo de pacientes; fueron los siguientes: diez y seis pacientes en el nivel sub-terapéutico (53.33 por ciento), once en el nivel terapéutico (36.66 por ciento) y tres en el nivel sobre-terapéutico (9.99 por ciento) (Tabla No.1).

De los treinta pacientes estudiados, veintitrés presentaron valores de GGT arriba de los valores de referencia (15-56 U/L en hombres y 14-42 U/L en mujeres). Los resultados de las pruebas bioquímicas demuestran que sólo la enzima GGT tiene diferencia significativa respecto a las demás pruebas bioquímicas, tales como; alanin-aminotransferasa, proteínas totales y albúmina ($p < 0.00001$) (Tabla No.3).

De los veintitrés pacientes con actividades de GGT aumentadas, cinco pacientes presentaban valores de ALT aumentados, las concentraciones de proteínas se encontraban normales y solamente un paciente presentó valores de ALT, GGT y albúmina alterados.

Posteriormente el grupo de pacientes fue clasificado tomando como base la actividad normal o alterada de GGT, en relación a los niveles de la droga. De los veintitrés pacientes que tenían alterada la actividad de GGT (76.66 por ciento), se

encontró que once tenían nivel sub-terapéutico de la droga (36.66 por ciento), nueve tenían niveles terapéuticos (29.99 por ciento) y tres presentaron niveles sobre-terapéuticos (9.99 por ciento) (Tabla No 1 y gráficas No.1 y 2)

De los siete pacientes que tenían normales las actividades de GGT (23.33 por ciento), se encontró que cinco pacientes tenían niveles sub-terapéuticos (16.66 por ciento) dos tenían niveles terapéuticos (6.66 por ciento) y ningún paciente se encontró en el nivel sobre-terapéutico, en este caso (Tabla No.1, gráfica No.3).

Las actividades de GGT fueron correlacionadas con los niveles de carbamazepina y los resultados que se obtuvieron evidencian que no existe correlación lineal ($r=0.181$) (Tabla No.5 y Gráfica No.4).

IX. DISCUSION DE RESULTADOS

La razón por la cual no se eligieron pacientes con terapia combinada con otras drogas antiepilépticas en el presente estudio, se basa en que existen interacciones farmacológicas entre drogas (6,7,14,15).

Se encontró que sí existe una diferencia significativa entre los valores del grupo control y grupo en estudio de los cuatro parámetros bioquímicos evaluados ($p < 0.001$).

Se demostró en el grupo en estudio que la enzima GGT es la única que presenta diferencia significativa ($p < 0.00001$), mientras que los valores de alanin-aminotransferasa, proteínas totales y albúmina no presentan diferencia. Esto confirma que la enzima GGT es un indicador altamente sensible de la función hepática, debido a que se localiza en la membrana celular del hepatocito y es la primera enzima que se altera, como resultado del daño en la membrana celular. Tiene la ventaja de señalar un daño hepático primario, aun cuando la actividad enzimática de otros parámetros bioquímicos tales como aspartato aminotransferasa y alanin-aminotransferasa no se encuentren alterados (17, 18, 28, 30-36).

De los veintitrés pacientes que presentaron alteración de la actividad de GGT, diez y nueve tenían niveles fuera de los límites de control; diez y seis en el nivel sub-terapéutico (53.33 por ciento) y tres en el nivel sobre-terapéutico (9.99 por ciento). En este mismo grupo se encontraron cinco pacientes que tenían valores alterados de ALT y ninguno presentaba alte-

ración en la concentración de proteínas totales. Solamente un paciente tenía alterada la ALT y la albúmina. De estos cinco pacientes, tres de ellos tenían niveles terapéuticos de la droga y los dos restantes estaban en el nivel sub-terapéutico de carbamazepina. Los resultados obtenidos de las concentraciones de carbamazepina, demuestran que no existe correlación con las actividades de GGT encontradas en el estudio.

X. CONCLUSIONES

- A.- Los pacientes con tratamiento por más de un año con carbamazepina presentan niveles alterados de GGT, mientras que no existe diferencia significativa de los niveles de ALT, proteínas totales y albúmina.
- B.- El mejor indicador de daño hepático causado por la carbamazepina resultó ser la GGT.
- C.- No existe una correlación entre niveles de GGT y los niveles de carbamazepina en sangre.

XI. RECOMENDACIONES

- A.- En los casos que presenten actividades de GGT alterada, se debe determinar aspartato-aminotransferasa y alanin-aminotransferasa, para evaluar mejor el daño hepático.
- B.- Realizar monitoreos cada tres semanas después de iniciada la terapia o cuando se cambia de dosis en los pacientes internos y ambulatorios, para poder establecer las dosis terapéuticas y hacer las modificaciones convenientes para cada caso.

XII. REFERENCIAS

1. AHFS American Hospital Formulary Service. Drug Information American Society of Hospital Pharmacist. USA, 1990. 1989p.
2. Callaghan N, et al. A prospective study between carbamazepine, phenitoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:639-644.
3. Carranco E, Kareus J. Carbamazepine toxicity induced by concurrent erythromycin therapy. *Arch Neurol* 1985; 42:187-188.
4. Hopen G, Nesthus I, Didrik O. Fatal carbamazepine associated hepatitis. *Acta Med Scand* 1981;210:333-335.
5. Maheshwari M, Pamini R. Role of carbamazepine in reducing polypharmacy in epilepsy. *Acta Neurol* 1981;64: 22-28.
6. Durelli L, Massaza U, Cavallo R. Carbamazepine toxicity and poisoning incidence, clinical features and management. *Med Adv Drug Exp* 1989;4:95-107.
7. Blom S. Tic douloureux treated with anticonvulsant. *Arch Neurol* 1963;285-290.
8. Caviness TD. A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Texas: Columbus, 1986. XIII+487p.(p.211-224).
9. Goodman L, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6 ed. New York: MacMillan, 1980. 1704p. (p.459-460).
10. Reynolds Ef. Martindale The Extra Pharmacopoeia. 28ed. London: Pharmaceutical Press, 1982. 2025p(p. 1245-1248).
11. Bertilson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and effects of carbamazepine and carbamazepine 10,11-epoxido an update. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:98-102.
12. Larkin JG, et al. A double-blind comparison of conventional and controlled-release carbamazepine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmac* 1989;27:313-322.
13. Goulden KJ, et al. Severe carbamazepine intoxications after coadministration of erythromycin, *J Ped* 1986; 109: 135-137.
14. Morrow JI, Routledge PA. Poisoning by anticonvulsivants. *Adverse Drug React* 1989;87:97-109.
15. Arranz Pena MI, Saenz Lope E. Can a single measurement of carbamazepine suffice for therapeutic monitoring. *Clin Chem* 1987;33:812-813.
16. Stryer L. Bioquímica. 5 ed, Rosell Pérez M, trad. Barcelona: Reverté, 1975.876p.(p. 13,190-192).
17. Harper HA. Manual de química fisiológica. 5 ed.México: M.M.,1976. 653p(p. 225-229,447,577).

18. Boldy DA, et al. Activated charcoal for carbamazepine poisoning. Lancet 1987;1:1027.
19. Brodie MJ, Feely J. Practical clinical pharmacology. Therapeutic drug monitoring and clinical trials. Br Med J 1988;296:1110-1111.
20. Evans RW, Gualtieri CT. Carbamazepine: A neuropsychological and psychiatric profile. Clin Neuropharmacol 1985;8:221-224.
21. Nussinoff S, Bauman M. Carbamazepine overdose. Am J Dis Child 1981;135:768-769.
22. The Pharmaceutical Codex. 18 ed, London: Pharmaceutical Press. 1979. 1011p.(p.136-137).
23. Marin D, Greenwald B. Carbamazepine agressive agitation in demented patients during nursing care. Am J Psychiatry 1989;146:185.
24. Telstad W. Treatment of the restless legs syndrome with carbamazepine; a double blind study. Br Med J 1988;288:444-445.
25. Zucker P, et al. Fatal carbamazepine hepatitis. J Ped 1977;91:667-668.
26. Gram L, Bentsen KD. Hepatic toxicity of antiepileptic drugs. Neurol Scand 1983;97:81-90.
27. Goldberg D, Martin J. Role of γ -glutamyltransferase activity in the diagnosis of hepatobiliar disease. Digestion 1975;12:4-6.
28. Leninger A. Bioquimica 2a ed. Barcelona:Omega, 1979. XIV+1775p.(p.525,887-897).
29. Patel S, O'Gorman P. Serum enzyme levels in alcoholism and drug dependency. J Clin Pathol 1975;28:414-417.
30. Kaplan LA. Quimica Clinica. 6a ed. Buenos Aires:Editorial Panamericana, 1988. XIV+ 1739p.(p.509,1082-1087).
31. Siest G. Determination of gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism. Influence of alcohol ingestion and liver disease. Dig Dis Sci 1985;3:211-214.
32. Teschke R, et al. Serum copper concentration and hepatic enzyme induction during long term therapy with anticonvulsivants. Clin Chem 1982;28:1367-1370.
33. Ideo G, et al. Biochemical and histochemical estimations of liver gamma-glutamyl transferase activity in ethanol fed rats. J Clin Chem 1980;18:237-240.
34. Penn R, et al. Gamma-glutamyl transpeptidase and intake. Lancet 1981;18:894.
35. Tutus JC, et al. Serum copper concentration and hepatic enzyme induction during long term therapy with anticonvulsivants. Clin Chem 1982;28:1367-1370.
36. Wolf FA, et al. Serum concentration and enzyme induction in epileptic children treated with phenytoin and valproate. Neuroped 1982;13:10-13.
37. Watson D. Albumin and total globulin fractions of blood, Clin Chem 1965;8:237-303.

38. Cuccherini B, et al. Stability of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities. J Lab Clin Med 1983;102:370-6.
39. Dito WR. Rapid immunofelometric quantitation of eleven serum proteins by centrifugal fast analyzer. Am J Clin Pathol 1979;71:301-308.
40. Adolph L, Lorens R. Enzyme diagnosis in disease of the heart, liver and pancreas. Switerland Karger AG. 1981, 123 p.(p.9-15, 81-85).
41. Miles Inc, Ames TDA/carbamazepine;Fluorescent immunoassay for carbamazepine in serum o plasma, Indiana: Miles Laboratories Inc. 1986,38p.
42. Mc Goven EM, et al. Evaluation of a new seralyzer assay for carbamazepine. Ther Drug Monit 1988;3:335-358.
43. Fossati P, et al. Gamma-glutamyltransferasa en suero. Clin Chem 1986;32:12.
44. Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Proteínas totales y albúmina. Clin Chem 1971;31:1-87.
45. Reitman S, Frankel F. Determinación colorimétrica de la actividad de la transaminasa glutámico oxalacética y transaminasa glutámico pirúvica en suero. Clin Path 1957; 28:56.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1

CUESTIONARIO "GRUPO TESTIGO"

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
 FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA
 ESCUELA DE QUIMICA BIOLOGICA

"CUANTIFICACION DE PARAMETROS BIOQUIMICOS EN
 PACIENTES CON TRATAMIENTO PROLONGADO DE CARBAMAZEPINA, IN-
 TERNADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE SALUD MENTAL"

Cuestionario para el grupo de personas testigo, para el estudio de tesis.

NUMERO: _____ FECHA: _____
 Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Por favor conteste las siguientes preguntas.

A padecido de alguna enfermedad del Hígado? _____

si su respuesta es SI, diga Cuál? _____

A padecido de alguna enfermedad Renal? _____ Cuál? _____

A padecido de alguna enfermedad del Corazón? _____

Cuál? _____ .

Esta padeciendo alguna enfermedad en ESTE momento? _____

Cuál? _____ .

Esta tomando o inyectandose algún medicamento en este momento?

_____ Cuál? _____ .

FIGURA No. 1

Estructura química de la carbamazepina y su metabolito 10,11-epóxido (7).

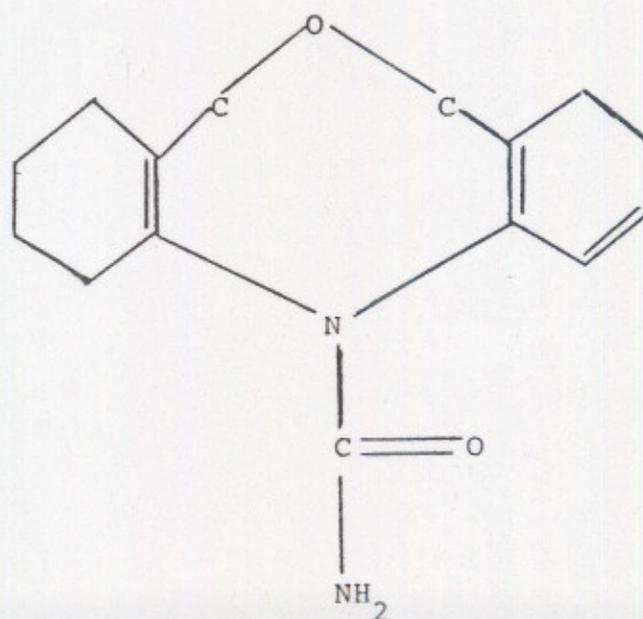
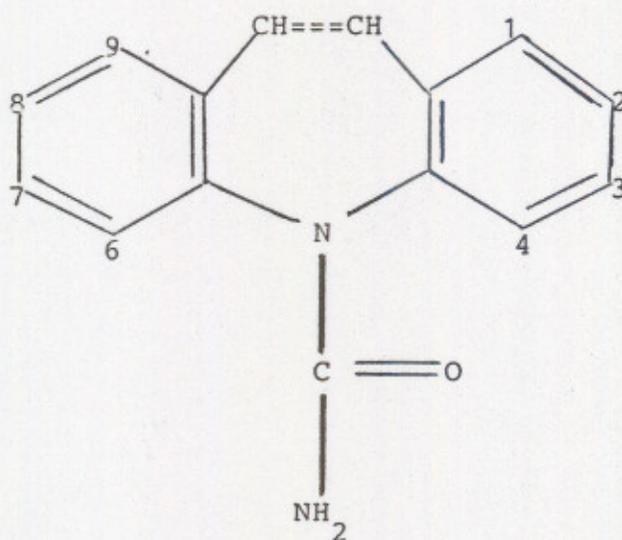
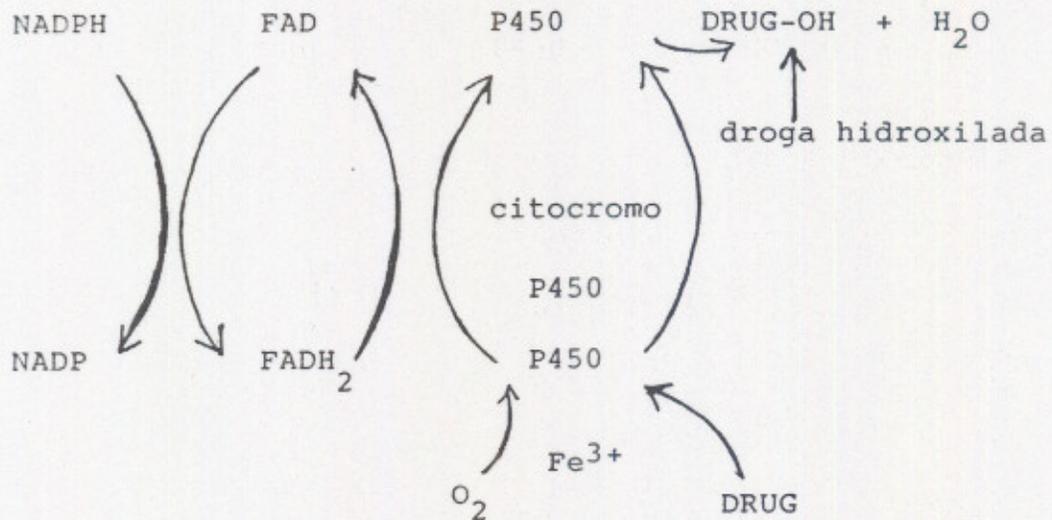


FIGURA No. 2

Sistema enzimático; biotransformación de la droga en el componente microsomal hepático.



- (*) Goodman L, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics; 3ed. New York:MacMillan, 1965.XVII-1785p.(p.221-222).

TABLA No. 1

Comparación de los métodos de valoración de carbamazepina en suero*

Métodos	Ventajas	Desventajas
a) HPLC(cromatografía líquida de alta presión)	Exacto Preciso	Volumen grande de muestra (500 mcl). Lento
b) Inmunoensayo enzimático	Rápido Muestras pequeñas (50 mcl) Preciso	Coste elevado
c) Inmunoensayo por polarización de fluorescencia	Rápido Preciso Específico	Coste elevado
d) Polvo químico seco(tiras de papel).	Muestras pequeñas (30 mcl) rápido específico	ninguno

* (15,41,42).

TABLA No. 2

EFECTOS ADVERSOS CAUSADOS POR CARBAMAZEPINA (7)

Sistema nervioso central:

- diplopia
- nistagmus
- visión borrosa
- dolor de cabeza
- irritabilidad
- ataxia
- psicosis
- estupor y coma

Sistema cardiovascular:

- infarto
- depresión del ritmo atrioventricular

Sistema hematopoyético:

- trombocitopenia transitoria
- leucopenia persistente
- anemia aplástica

Sistema cutáneo:

- dermatitis exfoliativa
- síndrome de Stevens-Johnson

Sistema Hepático:

- elevación de ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina

Sistema digestivo:

- anorexia
- náusea
- vómitos

TABLA No. 1

Grupo de pacientes clasificado en normal y alterado, respecto a los niveles de gamma-glutamilttransferasa (GGT) y los niveles de carbamazepina.

Nivel de GGT	Concentración de carbamazepina			Total
	Sub-terapeutico	Terapéutico	Sobre-terapéutico	
	Nivel			
	No. de paciente/porcentaje			
Normal	5 (16.66%)	2 (6.66%)	0 (0%)	7 (23.33%)
Alterado	11 (36.66%)	9 (29.99%)	3 (9.99%)	23 (76.66%)
				30 (100.00%)

$$\chi^2 = 1.64$$

$$p = 0.441$$

TABLA No. 2

RESULTADOS TOTALES DEL GRUPO CONTROL Y GRUPO EN ESTUDIO. RESPECTO A LAS CONCENTRACIONES DE CARBAMAZEPINA, ALANIN-AMINOTRANSFERASA (ALT), GAMMA-GLUTAMILTRANSFERASA (GGT), PROTEINAS TOTALES Y ALBUMINA.

No. Paciente-estudio	CARBAMAZEPINA	ALT		GGT		P.TOTALES		ALBUMINA	
	(mcg/ml)	(U/L)		(U/L)		g/dl		g/dl	
		control	estu	control	estu	control	es-	control	estu
			dio		dio		tudio		dio.
1	4.75	8.1	4.6	29.23	79.2	8.0	6.9	3.38	4.3
2	4.07	9.3	11.7	29.4	44.0	6.1	7.4	3.6	4.0
3	5.83	6.5	7.0	43.1	77.4	6.6	8.9	4.5	4.1
4.	2.99	5.8	7.4	46.9	39.7	6.4	8.7	4.8	4.0
5	4.65	7.1	8.7	36.3	157.9	7.1	7.8	3.9	4.7
6	31.74	8.9	8.6	39.4	107.6	7.5	7.8	4.1	3.7
7	3.40	11.2	10.0	33.9	100.3	5.3	8.0	3.7	4.9
8	8.40	10.3	16.0	56.8	79.8	6.5	7.5	4.2	3.8
9	7.3	6.9	10.0	58.1	88.7	7.2	7.1	4.4	4.2
10	9.54	8.5	9.5	33.9	105.9	6.9	7.7	4.5	4.1
11	6.45	9.4	9.0	34.4	47.7	6.3	7.6	3.8	4.7
12	3.33	10.8	15.1	39.8	53.0	6.8	7.2	4.3	4.3
13	12.6	6.6	12.0	45.2	59.8	7.3	6.8	4.0	4.7
14	8.0	7.1	8.26	49.8	53.2	7.9	7.7	4.4	4.9
15	9.0	9.7	9.0	51.1	60.3	6.3	7.9	4.6	4.3
16	7.6	11.9	32.3	41.7	201.1	7.9	7.3	4.7	5.0
17	11.8	5.3	11.8	41.1	94.3	7.0	8.8	3.8	5.1
18	13.1	7.8	11.8	34.9	111.4	6.4	6.8	4.1	4.7
19	3.73	9.4	7.4	32.0	63.3	6.3	7.7	4.5	4.0
20	8.51	10.6	6.6	23.2	36.5	6.2	7.3	4.7	4.6
21	8.49	8.7	6.0	29.0	68.8	6.8	7.0	4.3	4.0
22	5.58	11.6	8.0	21.9	41.3	6.6	7.8	4.6	3.6
23	5.33	7.4	11.1	19.2	63.2	6.2	6.9	3.9	3.6
24	9.54	8.2	9.0	26.9	75.2	6.5	7.6	4.3	4.8
25	7.25	9.6	8.6	29.7	39.7	6.3	6.3	3.7	4.4
26	4.89	10.5	10.4	24.4	86.1	6.8	5.9	3.8	3.8
27	5.12	6.5	11.5	32.3	96.1	7.2	6.2	3.6	3.2
28	8.14	8.0	10.0	24.4	34.5	6.9	6.3	3.7	4.0
29	8.0	9.2	14.0	20.3	51.3	7.5	6.6	4.2	4.8
30	10.14	7.4	13.6	37.4	61.1	7.1	6.6	3.8	4.3

GGT : Valores de referencia: 15-56 U/L Hombres
14-42 U/L Mujeres

ALT : Valores de referencia: 0-12 U/L ambos sexos

Proteínas T. Valores de referencia: 6.1-7.9 g/dl ambos sexos

Albúmina: Valores de referencia: 3.5-4.8 g/dl ambos sexos.

$$\chi^2 = 33.269$$

g.l. = 1 p < 0.001

TABLA No. 3

Resultado de la comparación de las pruebas bioquímicas en el grupo de pacientes, obtenidos por medio de la prueba exacta de Fischer (tabla de 2x2).

Parámetros bioquímicos	Valor de P	Significancia
ALT-GGT	$p < 0.00001$	Si hay diferencia significativa
ALT-P.Totales	$p = 0.29$	No hay diferencia significativa
ALT-Alb.	$p = 0.29$	No hay diferencia significativa
GGT-P.Totales	$p = 0.00001$	Si hay diferencia significativa
GGT-Alb.	$p = 0.00001$	Si hay diferencia significativa
P.totales-Alb.	$p = 0.029$	No hay diferencia significativa

ALT=alanin-aminotransferasa
 GGT=gamma-glutamilttransferasa
 P.Totales=proteínas totales
 Alb=albúmina

TABLA No. 4

Resultado comparativo de las pruebas bioquímicas en el grupo en estudio y control.

Parámetro bioquímico	Grupo	
	Estudio	Normal
GGT normal	7	28
GGT alterado	23	2
ALT normal	25	30
ALT alterado	5	0
P. Totales normal	26	29
P. Totales alterado	4	1
Alb. normal	26	29
Alb. alterado	4	1

GGT=gamma-glutamilttransferasa	Valores de referencia 15-56 U/L Hombres 14-42 U/L Mujeres
ALT=alanin-aminotransferasa	0-12 U/L ambos sexos
P.Totales=proteínas totales	6.1-7.9 g/dl ambos sexos
Alb=albúmina	* 3.5-4.8 g/dl ambos sexos.

$$\chi^2 = 33.269$$

$$g.l.=1 \quad p < 0.001$$

TABLA No. 5

Resultados de las concentraciones de carbamazepina y de gamma-glutamilttransferasa, en el grupo en estudio.

No. de paciente	Conc. de carbamazepina (mcg/ml)	Conc. de GGT U/L
1	4.75	79.2
2	4.07	44.0
3	5.83	77.4
4	2.99	39.7
5	4.65	157.9
6	31.74	107.6
7	3.40	100.3
8	8.40	79.8
9	7.3	88.7
10	9.54	105.9
11	6.45	47.7
12	3.33	53.0
13	12.6	59.8
14	8.0	53.2
15	9.0	60.3
16	7.6	201.1
17	11.8	94.3
18	13.1	111.4
19	3.73	63.3
20	8.51	36.5
21	8.7	68.8
22	5.58	41.3
23	5.33	63.2
24	9.54	75.2
25	7.25	39.7
26	4.89	86.1
27	5.12	96.1
28	8.14	34.5
29	8.0	51.3
30	10.14	61.1

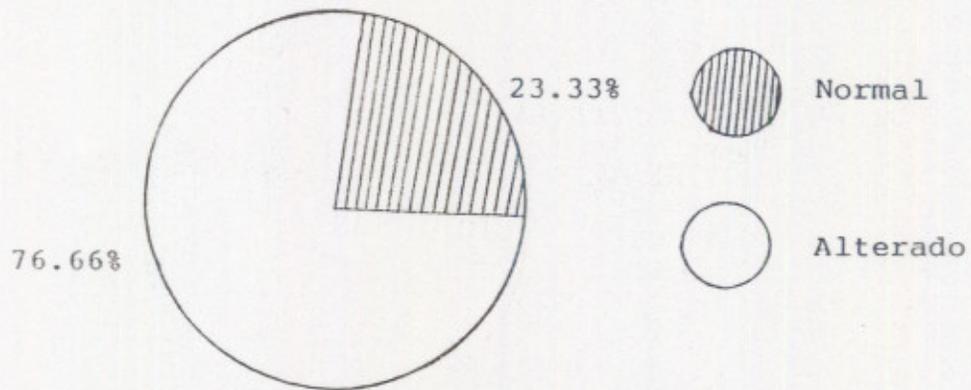
Valores de referencia:

Carbamazepina: nivel sub-terapéutico (8 mcg/ml)
 nivel terapéutico (8-12 mcg/ml)
 nivel sobre-terapéutico (12 mcg/ml)

GGT (gamma-glutamilttransferasa): 15-56 U/L Hombres
 14-42 U/L Mujeres

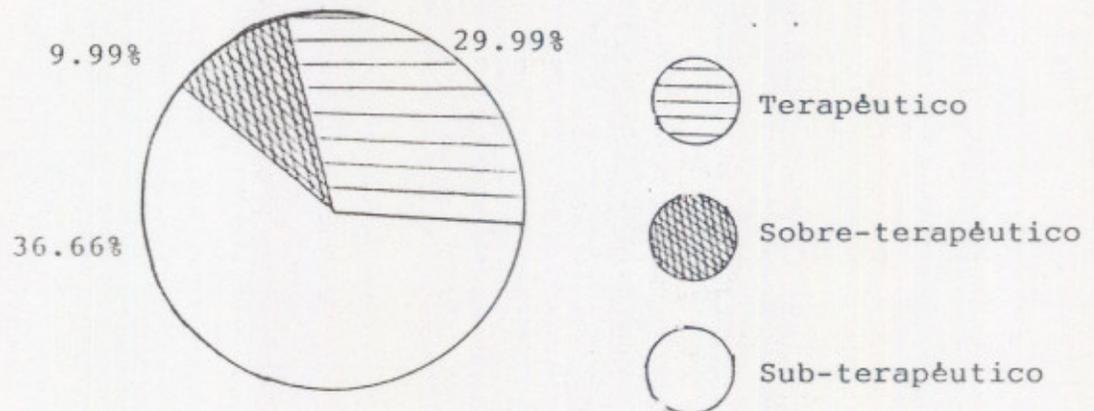
GRAFICA No. 1

Resultados en porcentaje de la actividad de gamma-glutamyltransferasa en el grupo de pacientes.



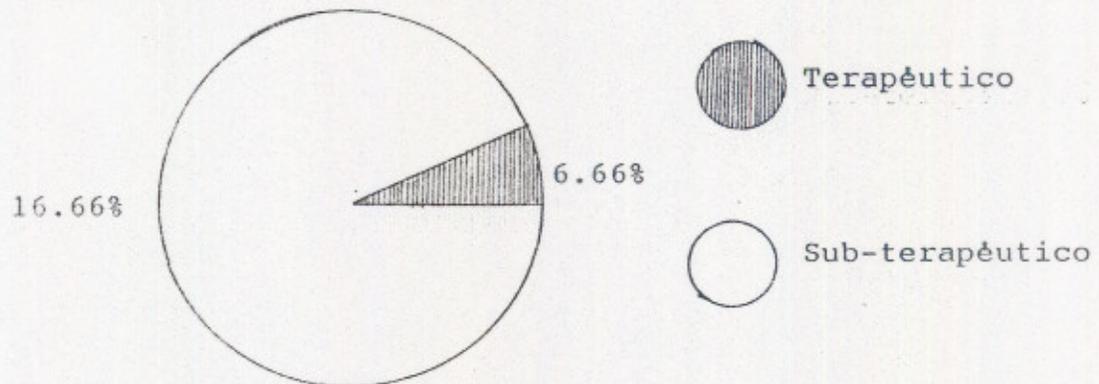
GRAFICA No. 2

Resultados en porcentaje de los niveles de concentración de carbamazepina en el grupo de pacientes con actividad alterada de gamma-glutamyltransferasa

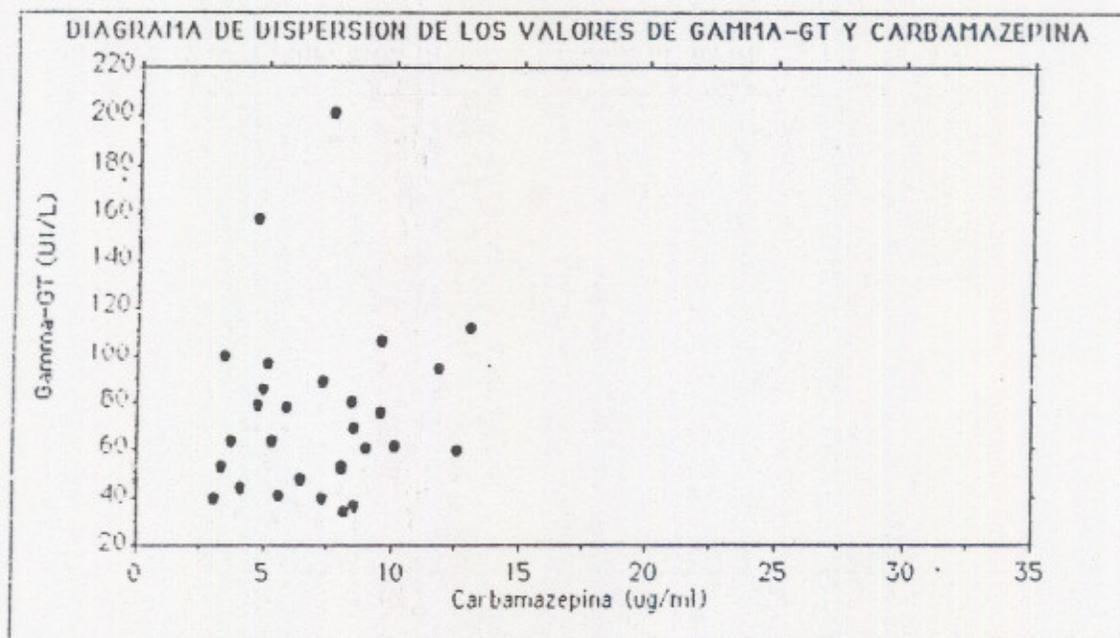


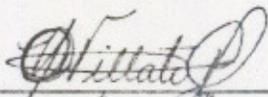
GRAFICA No. 3

Resultados de los niveles de concentración de carbamazepina, en el grupo de pacientes con actividad normal de gamma-glutamilttransferasa.



GRAFICA No. 4

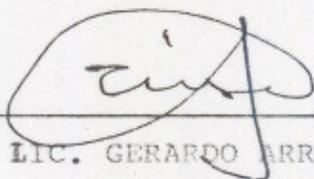




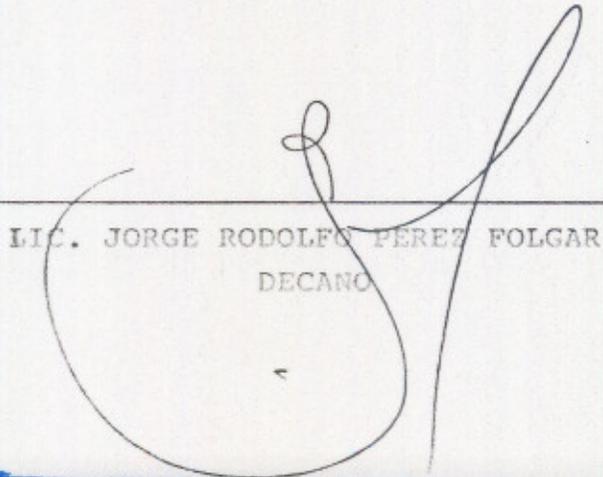
OLGA NADIA ESTELA VILLATE VILLATORO
AUTOR



LIC. FRANCISCO CASTILLO
ASESOR



LIC. GERARDO ARROYO
DIRECTOR



LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
DECANO

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central