



UNIVERSIDAD DE LOS ÁNDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DEPARTAMENTO DE ANÁLISIS INSTRUMENTAL



**EFFECTO DE LA CARBAMAZEPINA SOBRE LOS MARCADORES
HEPÁTICOS EN PACIENTES CON TRASTORNOS NEUROLÓGICOS**
(Trabajo presentado como requisito para optar al grado de licenciadas en Bioanálisis)

Autores:

Luixys R. Urdaneta M.

Nohely C. Vega Q.

Tutor:

Prof. Dr. Francisco J. Ustáriz F.

Mérida, Junio de 2019.

DEDICATORIA

Todos mis logros y metas van dedicados primeramente a Dios y la Virgen de Chiquinquirá por escuchar mis oraciones, guiarme en cada paso y mantenerme con firmeza a largo de este y todos los caminos hasta ahora recorridos.

Dedico este logro con mucho orgullo a mis Padres, Mamá Alida Moran por siempre tener las mejores palabras de aliento, la mejor disposición, por enseñarme que con esfuerzo y dedicación todo se puede, por llenarme de entusiasmo, amor y las mejores energías. A Papá Luis Urdaneta gracias por el apoyo incondicional, por creer en mí, por ser mi pilar fundamental y por tanta paciencia y amor, sin ustedes este camino no hubiese sido tan fácil. Gracias totales ya que pese a las circunstancias siempre mantuvieron su constancia y confianza. Los amo...

A mis Abuelas, siendo ellas los tesoros más grandes que se puede tener, con la mejor comprensión y cariño, dispuestas a robarte una sonrisa para hacerlo todo más especial. A mi ángel en el cielo, mi Abu quien anhelo tanto estar presente en este momento, para ti también esta dedicatoria Aida Matheus, este logro también es de ustedes mis grandes amores.

Quiero dedicarles gran parte de esta meta a mis hermanos que siempre me acompañaron y apoyaron sin importar la distancia, gracias por tanto sin duda alguna no pudieron ser mejores Luis Ángel, Maikol, Luis Miguel, Geraldine y Andreyssa.

A la Ilustre Universidad de los Andes, que al transcurrir estos años de lucha se convirtió en mi segunda casa, pues eran más las horas que allí pasaba, resaltando que sin duda alguna fueron las mejores entre, profesores, amigos, enseñanzas y risas, sumando días buenos y no tan buenos pero siempre llenos de los mejores conocimientos. Gracias por tanto, por abrirme sus puertas, por hacer de mí una mejor persona y una profesional aportando la mejor formación para así cumplir mi sueño de convertirme en Licenciada en Bioanálisis.

Finalmente y con mucho aprecio dedico este logro a todos mis familiares y amigos que de una u otra manera estuvieron presentes, a quienes nunca les faltó un ¡VAMOS QUE SI SE PUEDE!

Luixys Urdaneta

DEDICATORIA

Cada uno de mis objetivos planteados y alcanzados, serán dedicados al principal protagonista de mis sueños, quien siempre ha sido testigo de mis grandes esfuerzos y sacrificios el cual lleva por nombre Dios.

Mi familia: ellas, quienes no dudaron en apoyarme cuando tomé la decisión de irme a otra ciudad a estudiar la carrera por la que tanto luché, por ser mi mayor impulso y por llenarme de palabras sabias y correctas en cada experiencia vivida, por transmitirme las mejores energías positivas, llenarme de aliento en aquellos momentos de aflicción por tantos obstáculos y por darme a entender que el que se rinde pierde y el que lucha siempre gana. Dedico este logro a las cuatro mujeres más importantes de mi vida: madre, abuela, hermana y sobrina.

También quiero dedicar el final de esta meta a la Universidad de los Andes quien aún se mantiene de pie a pesar de muchas circunstancias que vive nuestro país y por supuesto dedico este logro a nuestra hermosa y amada Venezuela, quien me vió nacer, crecer y ahora formarme como toda una profesional sé que esto será un gran aporte para volver a reconstruirla sin importar cuándo ni cómo; por eso, las pruebas más difíciles son para los grandes guerreros.

Y por último quiero dedicar este logro a aquellas personas que fueron muy pocas quienes a lo largo de este recorrido me enseñaron el verdadero significado de una amistad.

Nohely Vega

AGRADECIMIENTOS

Nuestra mayor gratitud es con Dios, ya que siempre ha estado presente en el camino recorrido y en nuestras metas alcanzadas.

Queremos agradecer a nuestros padres por ser el pilar fundamental de este logro, por ustedes y para ustedes el esfuerzo y la dedicación para lograr este sueño.

Gracias a nuestra segunda casa, la ilustre Universidad de los Andes por abrirnos sus puertas y recibirnos para formarnos como profesionales con la ayuda de excelentes profesores quienes día a día con sus exigencias aumentaron nuestros conocimientos para llegar al último escalón y obtener el título más esperado, ser Licenciadas en Bioanálisis. Es por ello que les damos las gracias a ellos que a pesar de las circunstancias siempre estuvieron con la mejor disposición de enseñarnos.

A todos aquellos que de una u otra manera nos apoyaron y dejaron una enseñanza a lo largo de estos 5 años.

Gracias totales.

Luixys Urdaneta

Nohely Vega

ÍNDICE DE CONTENIDO

Dedicatoria	iii
Agradecimiento	v
Índice de contenido	viii
Índice de figuras	ix
Índice de gráficas	xi
Índice de tablas	xii
Resumen	1
Introducción	3
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN	3
Planteamiento del Problema	6
Objetivos de la investigación	6
Objetivo general	6
Objetivo específico	7
Justificación de la investigación	7
Alcances y limitaciones	9
CAPITULO II. MARCO TEÓRICO	9
Trabajos previos	10
Antecedentes históricos	14
Bases teóricas	14
Hígado	15
Hepatocito	16
Marcadores Hepáticos	17
Definición de términos	17
Trastornos neurológicos	18
Trastornos de bipolaridad	18
Epilepsia	19
Signos y síntomas	

Carbamazepina	19
Mecanismo de acción	19
Reacciones adversas	20
Hepáticas	20
Contraindicaciones	20
Citocromo P450	20
CAPITULO III. MARCO METODOLÓGICO	22
Tipo de investigación	22
Diseño de la investigación	22
Población y muestra	23
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	24
Selección del tamaño muestral	24
Instrumentos de recolección de datos	24
Procedimiento de la investigación	25
Sistema estadístico	28
CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIONES	30
Resultados y Discusiones	30
CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	52
Conclusiones	52
Recomendaciones	54
BIBLIOGRAFÍA	55

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pp.
Figura 1. Estructura química de la carbamazepina	12
Figura 2. Anuncios publicitarios de la carbamazepina (tegretol) en la prensa médica japonesa durante la década de 1970, donde se resaltaban sus efectos antiepilépticos y sedantes.	13
FIGURA 3. Camino metodológico	29

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Pp.
Gráfica 1. Valores de TGO/AST del grupo control y grupo de pacientes estudiados tratados con Carbamazepina.	30
Gráfica 2. Valores de TGP/ALT del grupo control y grupo de pacientes estudiados tratados con Carbamazepina.	31
Gráfica 3. Valores de TGO/AST en pacientes tratados con carbamazepina y en los pacientes con carbamazepina y otro medicamento.	33
Gráfica 4. Valores de TGP/ALT en pacientes tratados con carbamazepina y en los pacientes con carbamazepina y otro medicamento.	34
Gráfica 5. Análisis de correlación entre los niveles de TGO/AST y las dosis de Carbamazepina para cada paciente en estudio.	36
Gráfica 6. Análisis de correlación entre los niveles de TGP/ALT y las dosis de Carbamazepina para cada paciente en estudio.	37
Gráfica 7. Análisis de correlación entre los niveles de TGO/AST y el tiempo (años) de tratamiento con carbamazepina.	38
Gráfica 8. Análisis de correlación entre los niveles de TGP/ALT y el tiempo (años) de tratamiento con carbamazepina.	39
Gráfica 9. Análisis de correlación entre los niveles de TGO/AST y la edad (años) de los pacientes en estudio.	40
Gráfica 10. Análisis de correlación entre los niveles de TGP/ALT y la edad (años) de los pacientes en estudio.	41
Gráfica 11. Valores de TGO/AST en los pacientes estudiados discriminados por géneros.	42

Gráfica 12. Valores de TGP/ALT en los pacientes estudiados discriminados por géneros.	43
Gráfica 13. Valores de TGO/AST en los pacientes estudiados discriminados por grupos étnicos.	44
Gráfica 14. Valores de TGP/ALT en los pacientes estudiados discriminados por grupos étnicos.	45
Gráfica 15. Valores de TGO/AST en los pacientes estudiados discriminados según la dosis de carbamazepina.	46
Gráfica 16. Valores de TGP/ALT en los pacientes estudiados discriminados según la dosis de carbamazepina.	47
Gráfica 17. Valores de TGO/AST en los pacientes discriminados por el tiempo (años) siendo tratados con carbamazepina.	48
Gráfica 18. Valores de TGP/ALT en los pacientes discriminados por el tiempo (años) siendo tratados con carbamazepina.	49
Gráfica 19. Frecuencias de las patologías de base de los pacientes estudiados.	50
Gráfica 20. Frecuencias de medicamentos combinados en los pacientes estudiados.	51

ÍNDICE DE TABLAS

	Pp.
Tabla 1. Operacionalización de las variables.	21
Tabla 2. Procedimiento analítico para la determinación de transaminasas en suero.	26
Tabla 3. Valores estadísticos obtenidos en base a los niveles de las transaminasas determinados en los pacientes estudiados.	32
Tabla 4. Valores estadísticos obtenidos en base a los niveles de las transaminasas determinados en los pacientes estudiados.	35

www.bdigital.ula.ve



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
LICENCIATURA EN BIOANÁLISIS
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: MARCADORES HEPÁTICOS



**EFFECTOS DE LA CARBAMAZEPINA SOBRE LOS MARCADORES
HEPÁTICOS EN PACIENTES CON TRASTORNOS NEUROLÓGICOS**

Trabajo de Grado

Autores:

Luixys R. Urdaneta M

CI: 20.790.595

Nohely C. Vega Q

CI: 24.152.724

Tutor:

Prof. Dr. Francisco J. Ustáriz F

RESUMEN

La carbamazepina (CBZ) es un compuesto tricíclico iminodibencílico utilizado como fármaco para controlar los pacientes epilépticos así como de trastornos de bipolaridad. El objetivo de investigación del presente trabajo fué Analizar los efectos de la CBZ sobre los marcadores hepáticos (TGP/ALT y TGO/AST) en pacientes con trastornos neurológicos, que asistieron a la consulta de Neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, a la Unidad de Toxicología y Farmacoterapéutica (UNITOXFAR C.A). Se realizó un diseño de investigación experimental ya que se extrajo una toma de muestra a los 40 pacientes en estudio con el uso del tratamiento de CBZ así como también a un grupo control conformado por 10 individuos sin ser suministrados por ningún tipo de fármaco. A estos dos grupos se les realizó una punción venosa para obtener sangre total, estas muestras sanguíneas se centrifugaron, una vez separado el suero, al mismo se le realizó la determinación de ambas transaminasas, utilizando el Kit de BIOSCIENCE. Los datos cuantitativos se representaron a través de gráficos de puntos o de cajas y bigotes; obteniéndose en algunos casos significancia estadística, sin embargo los resultados obtenidos permiten señalar que el medicamento no presentó alteración en niveles séricos de las enzimas estudiadas.

Palabras claves: Carbamazepina, trastornos neurológicos, transaminasas, dosis de medicamento.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos neurológicos son enfermedades del sistema nervioso central y periférico, es decir, del cerebro, la médula espinal, los nervios craneales y periféricos, las raíces nerviosas, el sistema nervioso autónomo, la placa neuromuscular y los músculos. Entre esos trastornos se cuentan la epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedades cerebrovasculares tales como los accidentes cerebrovasculares, la migraña y otras cefalalgias, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, infecciones neurológicas, tumores cerebrales y los trastornos neurológicos causado por la desnutrición (OMS, 2019).

Considerándose que la epilepsia es una de las más relevantes de estas enfermedades la cual ha sido categorizada como “un trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición persistente a generar crisis convulsivas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición”. (Fisher et al., 2005). “Una crisis o ataque epiléptico se define como “una ocurrencia transitoria de señales y/o síntomas debidos a una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro” (Fisher et al., 2005).

Debido a la elevada tasa de pacientes con este tipo de trastorno neurológico en la actualidad existe una gran cantidad de fármacos antiepilépticos comúnmente usados tales como: Fenobarbital, fenitoína, etosuximida, primidona, ácido valproico y carbamazepina incluidas en la primera generación; benzodiacepinas en la segunda y en los de la tercera generación, la gabapentina, lamotrigina y topiramato, las cuales al ser bien utilizadas, pueden lograr un buen control de la epilepsia en el 80% de los casos (Rall y Schleifer, 1991).

El principal objetivo de la presente investigación es estudiar el efecto de la carbamazepina sobre los marcadores hepáticos específicamente Transaminasas Glutámico-Oxalacética o Aspartato aminotransferasa (TGO/AST) y Transaminasa Glutámico-Pirúvica o Alanina aminotransferasa (TGP/ALT) en una población de pacientes que asisten a la consulta de neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), a la Unidad de Toxicología y

Farmacoterapéutica (UNITOXFAR. C.A) y al Laboratorio de Análisis Instrumental de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes utilizando la Metodología Analítica de Absorción Molecular para su análisis. Así mismo, en estudios anteriores se ha demostrado que los fármacos antiepilépticos disminuyen los trastornos neurológicos, pero también se observa que existen una gran diversidad de efectos secundarios adversos y alteraciones de los valores en las pruebas hepáticas principalmente. Por otra parte, es necesario el desarrollo de esta investigación debido a que han surgido interrogantes de los efectos de dicho fármaco sobre los marcadores hepáticos, mientras que, teorías anteriores han hecho énfasis en otro tipo de toxicidad producida a causa de la carbamazepina en el organismo.

El Trabajo Final de Grado expresa qué se va a investigar, cómo, cuándo y con qué se investigará. Con base a esto la investigación está compuesta por cinco capítulos. El Capítulo I, denominado El Problema, se consideran los siguientes subtítulos: Planteamiento del Problema, Justificación de la Investigación, Objetivos de la Investigación, Alcances y Limitaciones de la Investigación. Capítulo II, titulado Marco Teórico, se consideran los siguientes subtítulos: Trabajos Previos, Antecedentes Históricos, Bases Teóricas, Definición de términos y Operacionalización de las variables. Así mismo, en el Capítulo III, llamado Marco Metodológico, comprendido por: Enfoque de la Investigación, Tipo de Investigación, Diseño de la Investigación, Población y Muestra, Procedimiento o Metodología de la Investigación y Diseño de Análisis, el Capítulo IV que lleva por nombre Resultados y Discusiones; donde se presentan las tablas y gráficas con sus respectivas discusiones; y el Capítulo V titulado Conclusiones y Recomendaciones.

Esta investigación se realizó con la finalidad de analizar los posibles efectos de la carbamazepina sobre los marcadores hepáticos en pacientes con trastornos neurológicos, que asisten a la consulta de Neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, a la Unidad de Toxicología y Farmacoterapéutica (UNITOXFAR. C.A) y al Laboratorio de Análisis Instrumental de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, entre mayo del 2015 hasta mayo de 2017.

CAPITULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Carbamazepina (CBZ) es un fármaco antiepiléptico oral, estructuralmente parecido a los antidepresivos tricíclicos, que se utiliza en el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas y de las crisis complejas o simples (con o sin la pérdida de la conciencia) con o sin generalización secundaria. También es efectiva en el tratamiento del dolor de origen neurológico tal como la neuralgia del trigémino y en el tratamiento de algunos desórdenes psiquiátricos como la manía depresiva y la conducta agresiva que se produce a veces en la demencia senil. Posee un metabolito activo, la carbamazepina-10,11-epóxido, que tiene actividad antiepiléptica, antidepresiva y anti neurálgica (Nicast, 2013). Desde un principio se hicieron evidentes los efectos de este fármaco sobre el comportamiento de los pacientes epilépticos, mejorando su esfera emocional, intelectual, conductual e incluso los estados psicóticos asociados a las crisis parciales complejas crónicas. Con base en estos hallazgos, se introdujo este compuesto al campo de la psiquiatría para el tratamiento de las psicosis maniaco-depresivas específicamente. Diversos autores, en estudios abiertos, informan del efecto benéfico agudo y profiláctico en los estados de manía, y en menor grado en los estados de depresión al agregar CBZ a un esquema terapéutico inefectivo. Algunos estudios doble-ciego, controlados con placebo, confirman estos hallazgos, encontrando que un porcentaje similar de pacientes al ser reportados en los estudios abiertos, responden a la CBZ, lo que sugiere que el efecto antimaniaco es una propiedad de la CBZ y no de la combinación de ésta con otros fármacos. Sin embargo, se ha informado que hay sinergismo entre la CBZ y el litio en

particular. Por otro lado, se ha observado que los pacientes que responden a la CBZ representan una subpoblación dentro del grupo de pacientes con psicosis maniaco-depresivas, siendo la mayoría resistentes al tratamiento con litio y los cicladores rápidos. La Carbamazepina también se ha empleado con éxito en pacientes agresivos, independientemente del diagnóstico primario, con o sin daño orgánico cerebral. Así mismo, ha demostrado su utilidad en las psicosis que no responden a los neurolépticos. Sin embargo, no parece ser efectivo en las crisis de angustia con o sin agorafobia. (Navarro y Berlanga 1990). Su comienzo de acción como antiepiléptico varía entre días y meses, lo que depende de cada paciente debido a la autoinducción del metabolismo; el alivio del dolor en la neuralgia del trigémino varía entre 24 y 72 horas. La eliminación del fármaco se realiza en un 72% por vía renal (3% como fármaco inalterado) y el 25% se excreta por las heces.

La carbamazepina es uno de los fármacos antiepilépticos utilizado para pacientes con trastornos neurológicos, sin embargo; estudios previos han mencionado efectos adversos a nivel hepático en pacientes tratados con este fármaco; de tal manera resulta de interés determinar el efecto de la CBZ sobre marcadores hepáticos tales como las transaminasas TGO/AST y TGP/ALT de pacientes tratados con dicho medicamento (Arriaga, 2015).

La alanina aminotransferasa (ALT), previamente denominada (TGP transaminasa glutámico-pirúvica) es una enzima citosólica que se encuentra mayormente en los hepatocitos lo que le otorga una mayor especificidad que la aspartato aminotransferasa (AST o TGO transaminasa glutámico-oxalacética). Su significado es básicamente el mismo que esta última es decir se eleva marcadamente en fenómenos de necrosis celular aguda y en menor grado cuando existe un proceso crónico destructivo de los hepatocitos. Niveles moderadamente elevados de aminotransferasas (3-15 veces el valor normal) sugieren procesos inflamatorios crónicos asociados a virus o al consumo de alcohol. Las alteraciones pueden ser fluctuantes en el tiempo lo que a veces puede inducir a confusión. Ocasionalmente, la obstrucción biliar aguda puede asociarse a una elevación significativa de los niveles de TGO/AST y TGP/ALT. Característicamente,

estos niveles declinan rápidamente (24-48 horas) permitiendo hacer el diagnóstico diferencial con otros cuadros (Arriaga, 2015).

La aspartato aminotransferasa (AST), previamente denominada transaminasas glutámico-oxalacética (TGO) es una enzima que está presente en las células parenquimatosas del corazón, músculo e hígado. Su ubicación subcelular corresponde al citoplasma y la mitocondria. La elevación de la actividad sérica de la TGO/AST generalmente se acompaña de otras alteraciones de los exámenes de laboratorio enfocados al metabolismo hepático y refleja necrosis hepatocelular. Los niveles de alteración son variables pudiendo alcanzar hasta 20 o 30 veces el valor normal o valores aún superiores. El grado de alteración puede ser orientador desde el punto de vista diagnóstico. Los niveles de TGO/AST pueden alterarse en patologías extra hepáticas (Infarto al miocardio, enfermedades musculares particularmente las miopatías inflamatorias o la rabdomiolísis). En estas circunstancias la elevación de los niveles de TGO/AST es aislada. En el caso de las patologías hepáticas la elevación de TGO/AST traduce un fenómeno de necrosis de los hepatocitos el cual puede ser secundario a un fenómeno de daño celular agudo (ejemplo: hepatitis virales, hepatitis por drogas o tóxicos, isquemia hepatocelular) o a un proceso inflamatorio crónico de variadas etiologías (ejemplo: hepatitis crónica viral o autoinmune) (Arriaga, 2015).

Considerando lo previamente mencionado se ha planteado la siguiente interrogante: ¿Cuál podría ser el efecto de la carbamazepina sobre los marcadores hepáticos (TGO/AST y TGP/ALT), en pacientes con trastornos neurológicos que asisten al servicio de neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, a la Unidad de Toxicología y Farmacoterapéutica (UNITOXFAR. C.A) y al Laboratorio de Análisis Instrumental de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, entre mayo del 2015 hasta mayo de 2017?

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

Analizar los efectos de la carbamazepina sobre los marcadores hepáticos (TGO/AST y TGP/ALT) en pacientes con trastornos neurológicos, que asisten a la consulta de Neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, a la Unidad de Toxicología y Farmacoterapéutica (UNITOXFAR. C.A) y al Laboratorio de Análisis Instrumental de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, entre mayo del 2015 hasta mayo de 2017.

Objetivos específicos

- Determinar los niveles séricos de TGO/AST en pacientes con trastornos neurológicos tratados con CBZ, que asisten a la consulta de Neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, a la Unidad de Toxicología y Farmacoterapéutica (UNITOXFAR. C.A) y al Laboratorio de Análisis Instrumental de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, entre mayo del 2015 hasta mayo de 2017.
- Determinar los niveles séricos de TGP/ALT en pacientes con trastornos neurológicos tratados con CBZ, que asisten a la consulta de Neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, a la Unidad de Toxicología y Farmacoterapéutica (UNITOXFAR. C.A) y al Laboratorio de Análisis Instrumental de la facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, entre mayo del 2015 hasta mayo de 2017.
- Determinar los niveles séricos de TGO/AST y TGP/ALT en individuos sin tratamiento (Grupo Control).
- Establecer posibles diferencias estadísticas en los niveles séricos de TGO/AST y TGP/ALT entre los grupos en estudio.

- Analizar el efecto hepatotóxico de la carbamazepina en la población estudiada.

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigación permite ampliar conocimiento sobre los efectos adversos que presenta la carbamazepina en pacientes con trastornos neurológicos. Teniendo como principal objetivo determinar su posible hepatotoxicidad en los pacientes tratados con este fármaco.

En tal sentido, aportará información de gran utilidad clínica para los médicos tratantes y sus pacientes, así como también para los demás profesionales del equipo de la salud. Finalmente, esta investigación permitirá aclarar dudas sobre los efectos hepáticos adversos en los pacientes tratados con carbamazepina.

ALCANCES Y LIMITACIONES

Hernández, Fernández y Baptista (2010), refieren que los alcances de la investigación están relacionados con el continuum de conocimiento que se quiere obtener. A la vez, Hurtado (2010), refiere que el alcance es el producto del grado de elaboración del proceso de investigación. En tal sentido, en esta investigación el alcance es: ANALIZAR; ya que se pretende estudiar los efectos de la carbamazepina en pacientes que acuden a la consulta de neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y a la Unidad de Toxicología y Farmacoterapéutica (UNITOXFAR. C.A). Las determinaciones analíticas se realizarán en el Laboratorio de Análisis Instrumental de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes. Los resultados obtenidos permitirán verificar posibles las alteraciones en los niveles séricos de (TGO/AST) y (TGP/ALT) mediante comparación estadística con los resultados obtenidos en relación con el Grupo Control (Individuos sin tratamiento con CBZ).

Las limitaciones de una investigación están relacionadas con: disponibilidad de trabajos previos, teorías específicas sobre el problema de estudio, destrezas técnicas, reactivos, recursos económicos, etc. En esta investigación se consideran primordialmente las siguientes limitaciones: disponibilidad y costos de los reactivos e insumos necesarios para las determinaciones analíticas, aprobación de la solicitud de consentimiento informado por parte de los pacientes o familiares responsables de los mismos, disponibilidad de los medicamentos en el mercado Venezolano.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO II

MARCO TEORICO

TRABAJOS PREVIOS

Santiago (2015), en su estudio sobre “Interacciones y reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con carbamazepina”. Concluyó de acuerdo a los artículos estudiados que hay interacciones y reacciones de la carbamazepina por sistemas fisiológicos tales como: sistema tegumentario, sistema inmunitario, sistema nervioso, sistema linfático, sistema endocrino, sistema o aparato secretor, sistema reproductor, sistema respiratorio y sistema cardiovascular el cual produce reacciones adversas más comunes: trombocitopenia, anemia, aumento de los parámetros hepáticos: (aminotransferasas, enzima de colestasis, hiperbilirrubinemia o coagulopatía). Las enzimas hepáticas pueden continuar en ascenso incluso después de haber suspendido el tratamiento, y su recuperación completa puede tardar un año. Por tanto es fundamental que la enfermería reconozca las reacciones adversas e interacciones medicamentosas, para poder tomar medidas de la manera más rápida posible; en relación al presente estudio se evidencia que si hay posibles alteraciones a nivel hepático y es por ello que causa interés el análisis de las muestras de los pacientes estudiados.

Hernández y Marín (2017) presentaron su trabajo de investigación: “Interacciones medicamentosas de los anticonvulsivantes de primera línea con antipsicóticos y/o antidepresivos”. Concluyeron que en la consulta externa de neurología es frecuente encontrar polimedicación dadas las múltiples comorbilidades con las que puede cursar el paciente con epilepsia y muchas de ellas tienen potencial riesgo de interacciones, las cuales en algunas oportunidades son tenidas en cuenta a la hora de

analizar el control clínico de su enfermedad. Por otro lado, el difícil control de varios de estos pacientes enmarca la administración de varios medicamentos antiepilépticos olvidando que esto puede generar toxicidad, perdiendo incluso la actividad antiepiléptica al no hacerlo en forma adecuada. El medicamento antiepiléptico que con mayor frecuencia cursaba con niveles séricos subterapéuticos fue el ácido valproico, debido a su combinación con inductores enzimáticos potentes, como la carbamazepina y el fenobarbital. Pero en general, la mayor parte de los niveles antiepilépticos se hallaron dentro del rango terapéutico. En cuanto a toxicidad hepática asociada a interacciones medicamentosas definida como elevación de más de 3 veces el límite superior normal, no se encontraron alteraciones en las enzimas hepáticas en ningún caso. Por otro lado, solo 2 que venían recibiendo tratamiento con carbamazepina presentaron leucopenia, por tanto en relación a la presente investigación excluye las reacciones adversas a nivel hepático tal como se analizó y concluyó en este estudio.

Cavalieri y D'Agustino (2017) en su artículo denominado: "El hígado y la toxicidad por drogas, hierbas y suplementos dietéticos". Concluyeron que a pesar de que la información epidemiológica sobre el efecto tóxico de los fármacos en el hígado es escasa, se sabe que la incidencia está aumentando de forma paralela a la introducción de nuevos agentes en el mercado, al incremento de la esperanza de vida, la polimedición y al uso cada vez más extendido de productos herbales. El diagnóstico de hepatotoxicidad es difícil y puede demandar un largo tiempo de estudios y de exclusión de otras enfermedades.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde hace siglos, la epilepsia era considerada un castigo de los dioses, siendo los antiguos griegos quienes le dieron el nombre a tal enfermedad considerándola incurable, pero con el avance de la ciencia se comprobó que la epilepsia se originaba en el cerebro y, hoy en día, el 90% de los enfermos la pueden controlar y llevar una vida normal (Sander, 2003). Dado el conflicto histórico que se provocó al definir la epilepsia, en 1973 la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILCE) y la Organización

Mundial de la Salud (OMS), publicaron un diccionario en el que la definen como una afección crónica del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por la aparición de episodios súbitos y transitorios debido a una descarga paroxística, incontrolada y excesiva de las neuronas cerebrales de un punto llamado foco epiléptico (Pedley, 1996).

La Epilepsia es una alteración del cerebro caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales. La definición de epilepsia requiere la aparición de, al menos, una crisis epiléptica. (Díaz R, y Sancho J. 2012). El tratamiento farmacológico para las crisis epilépticas se inició en el siglo XIX (1857), con la utilización de bromuros. En la actualidad existen tres generaciones de drogas antiepilépticas (DAE) que son las comúnmente usadas en la clínica, como el fenobarbital (FB), fenitoína, etosuximida, primidona, ácido valproico (ACV) y carbamazepina (CBZ) incluidas en la primera generación; , benzodiacepinas en la segunda y en la tercera generación la gabapentina, lamotriginina y topiramato. Las cuales al ser bien utilizadas, pueden lograr un buen control de la epilepsia en el 80% de los casos (Rall y Schleifer, 1991). Los efectos beneficiosos de estos medicamentos se acompañan de consecuencias no deseadas que van, desde una alteración mínima del SNC, hasta la muerte por anemia aplásica o insuficiencia hepática, por lo que es preferible que el tratamiento sea con monoterapia, ya que facilita el ajuste de la dosis, permitiendo evaluar la eficacia, efectos adversos y las interacciones con otros fármacos (Gómez y Tejeiro, 2000).

Cabe considerar que a lo largo del tiempo se ha determinado que la carbamazepina es uno de los principales fármacos utilizados en la actualidad para controlar los pacientes epilépticos así como de trastornos bipolares. De este modo la carbamazepina (fig. 1) se define como un compuesto tricíclico iminodibencílico desarrollado a finales de la década de 1950 en los laboratorios suizos de J.R Geigy AG, en Basilea. Walter scindlres describió su síntesis en 1961, W. Theobald y H.A. Kunz comunicaron sus propiedades antiepilépticas en 1963, y su eficacia en pacientes con epilepsia y síndromes dolorosos paroxísticos el cual se demostró en Europa a comienzos de la década de 1960 (Shen, López y Álamo, 2007).

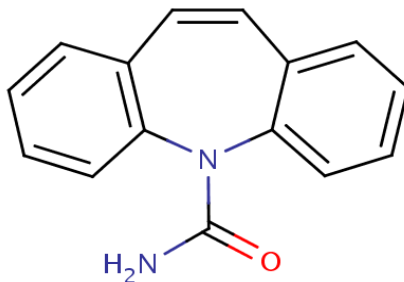


Fig. 1: Estructura química de la Carbamazepina

Dado que el litio no estaba disponible en Japón a comienzos de la década de 1970, era habitual el empleo de distintos fármacos de las clases más dispares para tratar los trastornos maníaco-depresivos. Además, al contrario de lo que sucedía en otras partes del mundo, los hospitales psiquiátricos japoneses, tras la introducción de la clorpromazina, se encontraban en un proceso de institucionalización con un gran incremento en la población hospitalaria. Finalmente, la psiquiatría en Japón tenía, en esa época, una clara orientación neuropsiquiátrica, por lo que los psiquiatras trataban habitualmente, incluso en régimen hospitalario, a los pacientes afectados de epilepsia y trastornos relacionados. En consecuencia, la Carbamazepina empezó a usarse en los hospitales japoneses en pacientes crónicos, tras su liberación como antiepiléptico durante la década de 1960 (Shen, López y Álamo, 2007).

Los efectos sedantes de la carbamazepina (fig. 2) facilitaron su uso en pacientes maníacos como la mejor alternativa frente a otras sustancias sedantes, como los barbitúricos. En un reflejo de la historia de la Valpromida en el tratamiento de los pacientes maníacos, los psiquiatras japoneses introdujeron la Carbamazepina en el tratamiento de pacientes que presentaban tanto trastornos epilépticos como maníacos. De esta forma, H. Takezaki y M. Hanaoka, en Tottori (Japón), publicaron su primera serie clínica de ensayos farmacológicos con carbamazepina en pacientes maníaco-depresivos en una revista japonesa en 1971. Tras la publicación del ensayo clínico inicial, muchos investigadores japoneses, entre los que destacó el profesor Teruo

Okuma, continuaron incidiendo en la demostración de los beneficios aportados por la carbamazepina en el tratamiento de los pacientes con enfermedad maníaco-depresiva (Shen, López y Álamo, 2007).



Fig. 2 Anuncios publicitarios de la Carbamazepina (tegretol) en la prensa médica japonesa durante la década de 1970, donde se resaltaban sus efectos antiepilépticos y sedantes. Anuncios publicados en la revista psiquiatría et neurología japónica 1970 (A) y en 1978 (B). (Shen, López y Álamo, 2007).

La asociación entre el empleo de carbamazepina y la aparición de discrasias sanguíneas retrasó su introducción en Estados Unidos. Pero dado que este efecto adverso grave se clasificó como raro, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó la carbamazepina en 1974 como antiepiléptico para el tratamiento de adultos, en 1978 como antiepiléptico sin ninguna limitación de edad (Shen, López y Álamo, 2007).

La carbamazepina ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en 2004, en una formulación de liberación retardada (Equetro) para su indicación como

antimaníaco. A diferencia del ácido valproico, el fabricante estado unidense de la carbamazepina no fué propietario de la patente durante un período razonable como para que las inversiones económicas para su desarrollo clínico mereciesen la pena más allá de la indicación antiepiléptica. Por lo tanto, la industria farmacéutica de Estados Unidos nunca patrocinó ensayos clínicos para conseguir la autorización de la carbamazepina como fármaco antimaníaco, por lo que su aprobación ha tenido lugar de forma muy tardía (Shen, López y Álamo, 2007).

En Europa se demostró que la oxcarbazepina, un análogo de la carbamazepina que presenta una estructura química con un enlace –ceto- en lugar de una unión de doble enlace entre los dos carbonos del anillo central de la carbamazepina, posee también eficacia antimaníaca, pero presenta un perfil de efectos adversos más favorable en comparación con la carbamazepina, ya que la incidencia discrasias sanguíneas es menos y el potencial de interacciones farmacológicas más reducido. En el año 2000, la oxcarbazepina se introdujo en Estados Unidos desde Europa, con el nombre comercial Trileptal para su indicación antiepiléptica (Shen, López y Álamo, 2007).

BASES TEÓRICAS

Hígado

El hígado es el segundo órgano más grande del cuerpo humano después de la piel y uno de los más importantes en cuanto a la actividad metabólica que desarrolla en el organismo. Entre sus innumerables funciones se destacan:

1. Almacenamiento de glucógeno
2. Síntesis de ácidos grasos (AG) y conversión a cetonas, formación de lipoproteínas, colesterol y fosfolípido.
3. Síntesis de proteínas plasmáticas, conversión y desaminación de aminoácidos y formación de urea.
4. Metabolismo y almacén de vitaminas.

5. Síntesis, liberación y degradación factores de coagulación; 6) Catabolismo y excreción de hormonas.
6. Detoxificación de sustancias endógenas (Bilirrubina), bacterias, subproductos y sustancias exógenas (fármacos).
7. Formación de bilis: secretora y excretora.
8. Mantenimiento del balance hidroelectrolítico.
9. Barrera defensiva por medio de células del sistema del retículo endotelial (SER). (García y Molina, 2010).

Hepatocito

Son células del hígado y forman aproximadamente el 80% de este órgano. Se disponen formando láminas de una célula de espesor que se unen unas con otras a modo de esponja. Tienen una vida relativamente larga, puesto que son renovadas aproximadamente cada 5 meses, aunque depende de si hay procesos de regeneración o no. Cuando hay daños en el hígado los hepatocitos tienen una gran capacidad de proliferación y regeneración de la parte dañada (Weiss, 1982).

La principal función de los hepatocitos es metabolizar sustancias procedentes de la digestión. Esto es posible porque se encuentra irrigado por la vena porta, que recogen las moléculas resultantes de la digestión del intestino. Aparte de terminar de degradar sustancias digeridas, también tienen un papel importante en la detoxificación de moléculas potencialmente dañinas para el organismo. Por otra parte, los hepatocitos sintetizan y secretan la bilis, la cual será liberada en el tubo digestivo para ayudar en la digestión (Weiss, 1982).

Marcadores Hepáticos

Son constituyentes sanguíneos útiles en el reconocimiento de la enfermedad hepática. En la práctica clínica diaria, las múltiples funciones hepáticas sólo son superadas por los métodos bioquímicos diseñados para examinarlos. De forma precisa, las pruebas funcionales hepáticas se pueden dividir en: a) Pruebas que informan sobre posible lesión hepatocelular o citólisis, b) pruebas de evaluación predominantemente de colestasis (Bilirrubina, fosfatasa alcalina, Gamma glutamil transferasa GGT, 5' – nucleotidasa) y c) Pruebas que analizan la síntesis hepática de sustancias necesarias para el funcionalismo corporal como la albumina y tiempo de protrombina (García y Molina, 2010).

Generalmente suelen alterarse varias de estas funciones al mismo tiempo, aunque hay formas aisladas con afectación única. Entre las pruebas que informan de lesión hepatocelular o citólisis destacan las transaminasas o aminotransferasas. Éstas representan enzimas del metabolismo intermedio, que catalizan la transferencia de grupos amino del ácido aspártico o alanina al ácido acetoglutárico, formando ácido oxalacético y ácido pirúvico. En el hígado se producen múltiples reacciones de transaminación, pero las únicas transaminasas con valor clínico son dos: 1) aspartatoaminotransferasa o transaminasa glutámico-oxalacética (TGO/AST) cuya vida media es de 48 horas, y 2) alaninoaminotransferasa o transaminasa glutámico-pirúvica (TGP/ALT) con una vida media de 18 horas (García y Molina, 2010).

La ALT-TGP es más específica de daño hepático que la TGO/AST, debido a que la primera se localiza casi exclusivamente en el citosol del hepatocito, mientras que la TGO/AST, además del citosol y mitocondria, se encuentra en el corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos. La elevación sérica de transaminasas se correlaciona con el vertido a la sangre del contenido enzimático de los hepatocitos afectados, aunque la gradación de la elevación enzimática puede no relacionarse con la gravedad lesional. Así, pues, se puede considerar la enfermedad hepática como la causa más importante del aumento de la

actividad de la ALT y frecuente del aumento de la actividad de la AST (García y Molina, 2010).

En la presente investigación se analizarán las TGP/ALT y TGO/AST en muestras séricas de 40 pacientes con trastornos neurológicos tratados con CBZ que asisten al servicio de neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), y a la Unidad de Toxicología y Farmacoterapéutica (UNITOXFAR C.A) y serán analizadas por Espectroscopia de Absorción Molecular en el Laboratorio de Análisis Instrumental de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis previo consentimiento informado del paciente.

DEFINICION DE TERMINOS

Trastornos neurológicos

Las enfermedades neurológicas son trastornos del cerebro, la médula espinal y los nervios de todo el cuerpo. En conjunto, esos órganos controlan todas las funciones del cuerpo. Cuando algo funciona mal en alguna parte del sistema nervioso, es posible que tenga dificultad para moverse, hablar, tragar, respirar o aprender. También puede haber problemas con la memoria, los sentidos o el estado de ánimo (Waxman, 2001).

Los tipos de trastornos neurológicos más reconocidos incluyen:

- Problemas con el desarrollo del sistema nervioso, tales como la espina bífida.
- Enfermedades degenerativas, en las cuales las células nerviosas están dañadas o mueren, tales como las enfermedades de Parkinson y Alzheimer.
- Enfermedades de los vasos sanguíneos que abastecen el cerebro, tales como los derrames cerebrales.

Lesiones en la médula espinal y el cerebro.

- Trastornos convulsivos, tales como la epilepsia.

- Cáncer, tales como los tumores cerebrales.
- Infecciones, tales como la meningitis.

Trastornos de Bipolaridad.

Es un trastorno afectivo caracterizado por la presencia de episodios reiterados (al menos dos) en los que el estado de ánimo y los niveles de actividad del enfermo están profundamente alterados (guía práctica clínica, diagnóstico y tratamiento del trastorno de bipolaridad, 2009). También se llama enfermedad maníaco-depresiva. Los que sufren del trastorno bipolar experimentan cambios de ánimo inusuales; a veces se sienten muy felices y “animados” y mucho más activos que de costumbre. Esto se llama manía. Y a veces los que sufren del trastorno bipolar se sienten muy tristes y “deprimidos” y son mucho menos activos. Esto se llama depresión. El trastorno bipolar también puede provocar cambios en la energía y el comportamiento (NIMH, 2009).

www.bdigital.ula.ve

Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo y se caracteriza por las situaciones siguientes: (1) aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación >24 h; (2) aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo de recurrencia general (al menos el 60 %) después de dos crisis no provocadas; (3) diagnóstico de un síndrome epiléptico (Fisher y Col., 2014). Los episodios de convulsiones se deben a descargas eléctricas excesivas de grupos de células cerebrales, las descargas pueden producirse en diferentes partes del cerebro. Las convulsiones pueden ir desde episodios muy breves de ausencia o de contracciones musculares hasta convulsiones prolongadas y graves (OMS, 2019).

Signos y síntomas

Las características de los ataques son variables y dependen de la zona del cerebro en la que empieza el trastorno, así como de su propagación. Pueden producirse síntomas transitorios, como ausencias o pérdidas de conocimiento, y trastornos del movimiento, de los sentidos (en particular la visión, la audición y el gusto), del humor o de otras funciones cognitivas (OMS, 2019).

Carbamazepina

Estrechamente relacionada con la imipramina y otros antidepresivos, la carbamazepina es un componente tricíclico eficaz para el tratamiento de la neuralgia de trigémino pero mostró también eficacia en la epilepsia (Katzung y Trevor, 2010).

Mecanismo de acción

Principalmente Inhibición de los canales de sodio, se fija a la forma inactiva del canal de sodio dependiente del voltaje, lo que requiere que se active previamente el canal; cuantos más canales se abran, mayor será la posibilidad de que el antiepiléptico se fije a su sitio de acción y lo bloquee; por lo tanto se unen más al canal cuando la neurona está despolarizada que cuando está hiperpolarizada. Este bloqueo dependiente de voltaje es también dependiente del uso y del tiempo, ya que tras la primera descarga hay un tiempo prolongado en el que nuevos estímulos provocan potenciales de menor frecuencia. Por ello, afectan poco las neuronas del neocórtex o del hipocampo que no tienen descargas de frecuencia rápida en respuesta a la despolarización. De esta forma se consigue un efecto selectivo, ya que impide la propagación de una descarga epiléptica sin afectar la función normal de las neuronas cabe destacar que la fijación de la CBZ al canal de sodio se produce a concentraciones terapéuticas (Santiago, 2015)

Reacciones adversa:

Hepáticas:

Alteraciones de pruebas de función hepática, ictericia colestática y hepatocelular, hepatitis fulminante, necrosis celular hepática masiva severa (Bond, Malka, Malka y Romero, 2008-2009).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la carbamazepina. Depresión de la médula ósea, insuficiencia hepática y/o renal. Crisis de ausencia atípica o generalizada, crisis atónica (Bond, Malka, Malka y Romero, 2008-2009).

Citocromo P450

www.bdigital.ula.ve

El citocromo p450 es un sistema que involucra una serie de enzimas oxidativas con un grupo hem en el sitio activo; este sistema tiene isoenzimas tales como 1A2, 2C9, 2C19 y 3A4, siendo inducidas por la carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, provocando aumentando la tasa de depuración para todos los componentes que utilicen estas vías; lo contrario sucede cuando una enzima se inhibe, por ejemplo la carbamazepina que induce su propio metabolismo, por lo que es frecuente encontrar en los pacientes que inician terapia con carbamazepina, niveles sanguíneos de carbamazepina más elevados en pocos días comparados con aquellos con toma prolongada. Los inductores enzimáticos p450 toman días a semanas para actuar sobre el blanco enzimático, a diferencia de las enzimas inhibidoras que tienen un efecto inmediato (Hernández y Marín, 2017).

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

<i>VARIABLE</i>	<i>TIPO</i>	<i>DEFINICION CONCEPTUAL</i>	<i>DEFINICION OPERACIONAL</i>	<i>DIMENSIONES</i>	<i>INDICADOR</i>
CARBAMAZEPINA	Independiente	Es un componente tricíclico eficaz para el tratamiento de la neuralgia de trigémino pero mostró también eficacia en la epilepsia. (Katzung y Trevor, 2010)	Ingesta y dosis del fármaco		Efecto sobre los marcadores hepáticos TGP y TGO
MARCADORES HEPÁTICOS	Dependiente	Son constituyentes sanguíneos útiles en el reconocimiento de la enfermedad hepática viéndose en la práctica clínica diaria que las múltiples funciones hepáticas sólo son superadas por los métodos bioquímicos diseñados para examinarlos. (García y Molina., 2010)	Toma de muestra por punción venosa utilizando tubo tapa roja sin anticoagulante	Sensible	Valores de TGP y TGO de acuerdo al kit comercial

Urdaneta, L y Vega, N. (2019)

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de Investigación

Corresponde al tipo de investigación analítica, se realizó el análisis de los efectos de la carbamazepina sobre los marcadores hepáticos. En tal sentido, Hurtado (2000), describe como análisis al proceso reflexivo, lógico cognitivo que implica abstraer pautas de relación interna de un evento, situación, fenómeno, etc. La investigación analítica tiene como objetivo analizar un evento y comprenderlo en términos de sus aspectos menos evidentes.

www.bdigital.ula.ve

Diseño de la Investigación

De acuerdo con Arias (2006), “El diseño de investigación es la estrategia general que adopta el investigador para responder al problema planteado”. Con base a este argumento, se obtuvo una recolección de datos en la realidad directamente del fenómeno para así analizar la causa-efecto del fármaco sobre los marcadores hepáticos, por lo que se optó el diseño experimental, el cual, según Arias (2012), define la investigación experimental como un proceso que consiste en someter a un objeto o grupo de individuos, a determinadas condiciones, estímulos o tratamiento (variable independiente), para observar los efectos o reacciones que se producen (variable dependiente). Es decir, se establece con precisión una relación causa-efecto.

Población y Muestra

Unidad de investigación

La presente investigación se enmarco dentro de una población finita. En efecto, Arias (2006) manifiesta que “la población es un conjunto finito o infinito de elementos con características comunes para los cuales serán extensivos las conclusiones de la investigación”. Así mismo, la población estará constituida por un conjunto de elementos, personas, cosas en las que tiene una serie de características que forman parte del contexto donde se quiere investigar. Según, Hurtado (2000), la población es “el conjunto de elementos, seres o eventos, concordantes entre sí en cuanto a una serie de características, de las cuales se puede obtener alguna información”. De acuerdo a lo expuesto anteriormente, la población para este trabajo de investigación estuvo representada por pacientes con trastornos neurológicos que asistieron a la consulta de neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, a la Unidad de Toxicología y Farmacocinética (UNITOXFAR. C.A) y al Laboratorio de Análisis Instrumental de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes, entre mayo del 2015 hasta mayo de 2017.

Frente a este escenario, se entiende por muestra al "subconjunto representativo y finito que se extrae de la población accesible" Arias (2006). Es decir, representa una parte de la población objeto de estudio. De allí es importante asegurarse que los elementos de la muestra sean lo suficientemente representativos de la población que permita hacer generalización

Criterios de Inclusión

Pacientes con trastornos neurológicos tratados con carbamazepina.

Criterios de Exclusión

Pacientes con trastornos neurológicos tratados con otros antiepilépticos.

Selección del Tamaño Muestral

El tamaño muestral fue determinado a conveniencia, de acuerdo a la disponibilidad de los reactivos, no obstante, se propuso una “n” de 40 pacientes, con el fin de establecer el análisis estadístico de los datos, Por tanto se extrajo muestra a través de una punción venosa a dicha cantidad de pacientes tratados con carbamazepina así como también se contó con el grupo control el cual estuvo conformado por 10 individuos sanos no tratados con dicho fármaco ni otros medicamentos; los mismos con edad y sexo similar a los pacientes estudiados.

Instrumentos de Recolección de Datos

De acuerdo con Arias (2006), expone que “Las técnicas de recolección de información son las distintas formas o maneras de obtener la información”. Bajo esta conceptualización, las técnicas de recolección de información comprenden procedimientos y actividades que le permiten al investigador obtener la información necesaria para dar respuesta a la pregunta de investigación. En efecto, el autor manifiesta que son ejemplos de técnicas la observación directa, la encuesta en sus dos modalidades (entrevista o cuestionario), el análisis documental, el análisis de contenido, entre otros.

El cuestionario de la encuesta debe contener una serie de preguntas o ítems respecto a una o más variables a medir (Gómez, 2006). Este puede ser de preguntas cerradas

(aquellas que establecen opciones de respuestas, que pueda elegir el encuestado), abiertas (no ofrecen opciones de respuesta, sino que dan libertad de responder) o mixtas. En este caso se utilizó, un cuestionario de tipo mixto, ya que constó de preguntas cerradas y abiertas (Arias, 2006). Además cada paciente referido por el médico especialista de la unidad de neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, aportó información referente a su historia médica, para el estudio de la presente investigación.

Inicialmente se aplicó el consentimiento informado el cual es un documento de solicitud de permiso al paciente para utilizar su muestra con fin experimental y de investigación así como también explica brevemente que tipo de análisis se le realizará a la muestra.

Procedimiento de la investigación

Según Arias (1999) la metodología del proyecto incluye el tipo o tipos de investigación, las técnicas y los procedimientos que serán utilizados para llevar a cabo la indagación. Es el “cómo” se realizará el estudio para responder al problema planteado. Para el procedimiento que se llevó a cabo en esta investigación, se seleccionó una muestra accesible, proveniente de la población. Y al mismo tiempo, se seleccionó un grupo de individuos sin tratamiento (Grupo Control). A estos dos grupos se le realizó una punción venosa, para obtener sangre total, estas muestras se centrifugaron (3.000 - 4.000 rpm x 5min), y se obtuvo la masa globular, y el suero. A este suero, tanto de los pacientes como del grupo control, se le realizó la determinación de la transaminasa glutámico-pirúvica o alanina aminotransferasa (TGP/ALT) y transaminasa glutámico-oxalacética o aspartato aminotransferasa (TGO/AST). El procedimiento analítico para esta determinación se realizó específicamente de acuerdo a las indicaciones de la casa comercial de los reactivos. Para el presente estudio se utilizó kit transaminasas BIOSCIENCE; la muestra debe contar con las siguientes condiciones:

- a) **Recolección:** Se debe obtener suero de la manera usual. No es necesario que el paciente esté en ayunas para la extracción de sangre. Y no requiere de aditivo
- b) **Sustancias interferentes conocidas:** Muestras hemolizadas no pueden ser utilizadas ya que producen resultados falsamente elevados ya que los glóbulos rojos contienen 3 a 5 veces más enzimas que el suero.
- c) **Estabilidad e instrucciones de almacenamiento:**
- TGP/ALT en suero estable por 3 días a temperatura ambiente (15-30°C), 7 días refrigerada (2-8°C) y 30 días congelada (-20°C).
 - TGO/AST en suero es estable por 4 días a temperatura ambiente, 10 días refrigerados y 14 días congelados.
- d) **Interferencia:**
- Un número de drogas sustancias afectan la actividad de TGO/AST y TGP/ALT.
- Bilirrubina hasta por lo menos 15 mg/dL y hemoglobina hasta por lo menos 500 mg/dL han sido encontradas, no afectan el procedimiento.
- c) **Valores esperados:**
- TGP/ALT: Hasta 36U/L a 37°C
 - TGO/AST: 5-34U/L a 37°C
- Se recomienda que cada laboratorio establezca su propio rango normal.

Tabla 2. Procedimiento analítico para determinación de Transaminasas en suero.

	TGP/ALT	TGO/AST
Reactivo	1000 µL	1000 µL
Muestra (suero)	100 µL	100 µL
Mezclar por agitación suave, dejar reposar por 30 segundos.		
Seguidamente leer la absorbancia a 340 nm, llevando el equipo a cero Densidad Óptica (D.O) con agua destilada.		

La determinación de las transaminasas se llevó a cabo gracias a la técnica de espectrofotometría de Absorción Molecular. La medición de la absorción y emisión de luz de los materiales se llama espectrofotometría. La espectrofotometría de absorción consiste en medir la fracción de luz de una determinada longitud de onda que atraviesa por la muestra. La espectrofotometría de absorción molecular es un método de análisis ampliamente usado porque permite la determinación de todos los elementos, con gran exactitud y a concentraciones muy pequeñas. La identificación de compuestos químicos por sus espectros de absorción es un procedimiento de rutina en los laboratorios de análisis clínicos (Pino y Pérez, 1983).

El procedimiento experimental para el análisis cuantitativo; como es en este caso, utiliza la Ley de Lambert-Beer, esta implica la preparación de una recta de calibrado que permita relacionar el valor de la absorbancia del analito que se quiere determinar con su concentración. Se selecciona la longitud de onda más adecuada para realizar las medidas que corresponde a un máximo de absorbancia (Sierra, Pérez, Gómez y Morante, 2010).

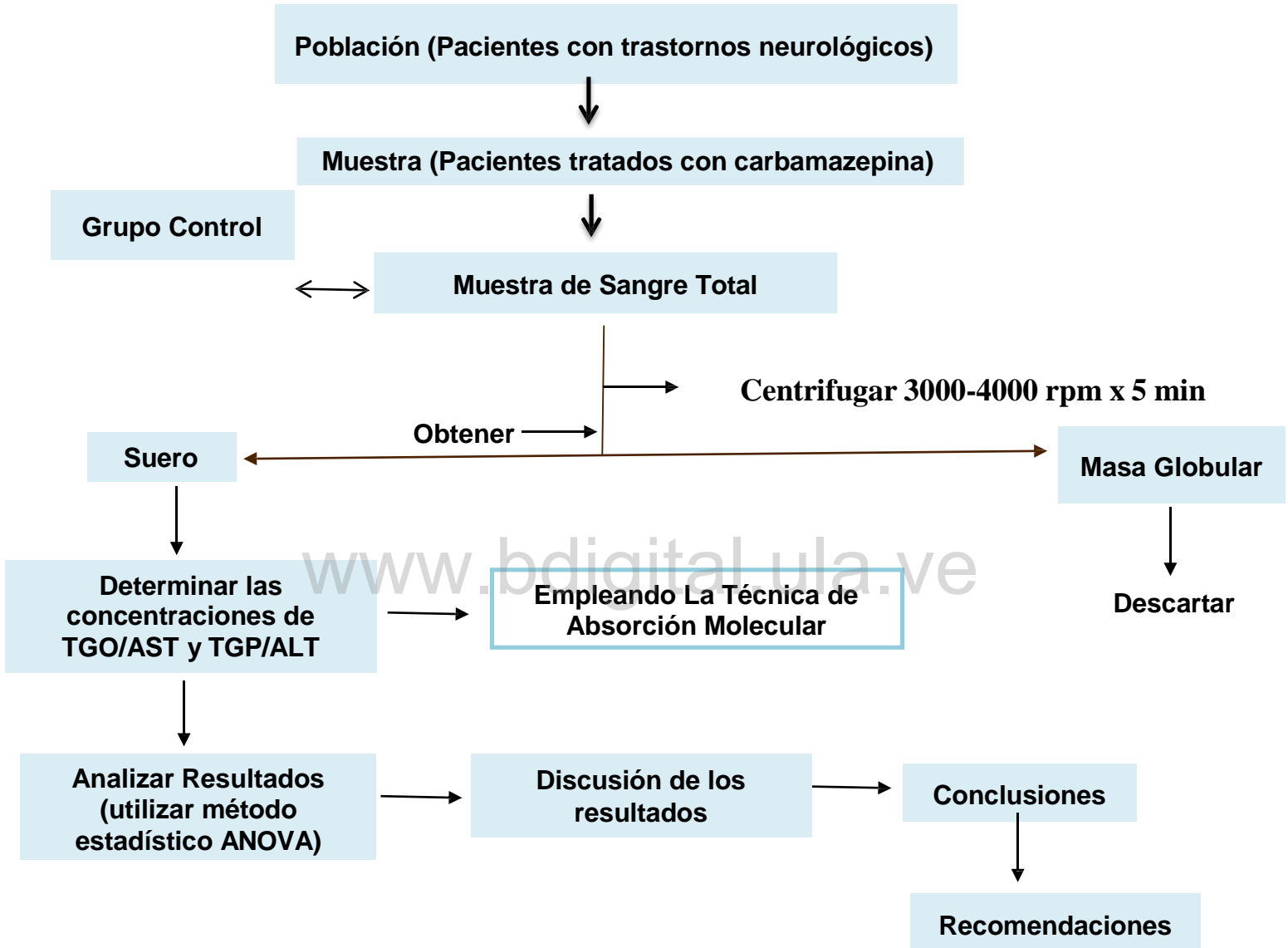
Luego de obtener las determinaciones de las concentraciones de estas transaminasas con las técnicas adecuadas, se procedió a realizar el análisis de los resultados, conclusiones y finalizar con las recomendaciones de ser necesario.

Sistema Estadístico

En esta investigación se llevó a cabo un análisis estadístico, que depende del número de muestras tomadas. Los datos cuantitativos se representaron a través de gráficos de puntos o de cajas y bigotes; las frecuencias de los datos cualitativos se mostraron con gráficos de barras o de sectores. El análisis de correlación (regresión lineal) se realizó determinando los coeficientes de correlación (R^2) y su significancia estadística asociada (valor de p). Las diferencias entre los datos cuantitativos se evaluaron con medidas de tendencia central y dispersión y comparándolos con las pruebas de Mann Whitney o ANOVA, la significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 21 (IBM Corporation, New York, US), los gráficos con el programa Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, US) y GraphPad Prism versión 5 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, USA).

www.bdigital.ula.ve

CAMINO METODOLOGICO

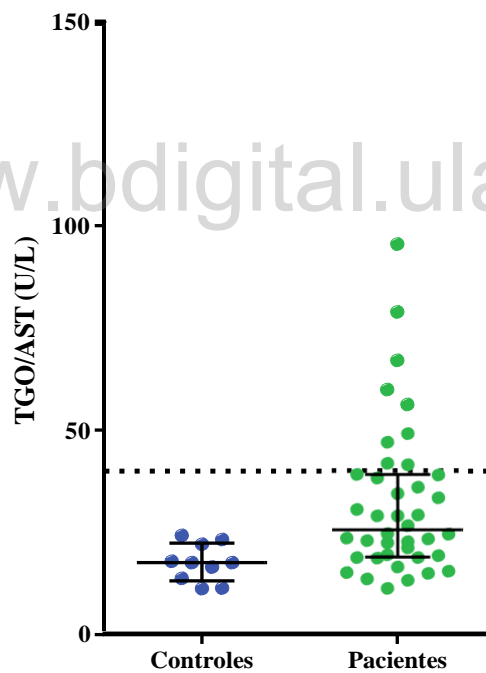


CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados y discusiones

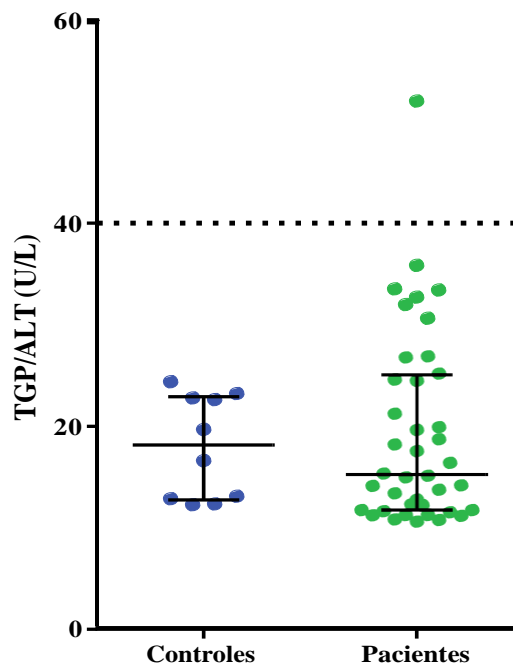
A continuación se muestran las representaciones en formas de gráficas y tablas de los resultados obtenidos en el desarrollo del presente estudio.



Gráfica 1. Valores de TGO/AST del grupo control y grupo de pacientes estudiados tratados con Carbamazepina.

Los valores de TGO/AST en los pacientes estudiados se representan en el gráfico 1 donde se muestran los valores individuales (puntos), y el valor de la mediana y del

rango intercuartílico (líneas). Las diferencias entre las medianas se evaluaron con la prueba de Mann Whitney, se obtuvo un valor de p de 0,003. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$. Por tanto, estos resultados permiten evidenciar que hubo significancia estadística, sin embargo tanto los pacientes tratados con carbamazepina como los del grupo control en su mayoría muestran niveles de transaminasas (TGO/AST) dentro del rango de referencia establecido por el método analítico utilizado. Con excepción de los nueve (9) puntos correspondientes a adultos tratados con carbamazepina, en edades comprendidas entre 30-54 años, donde se observa el aumento de la TGO/AST (entre 50 y 95 U/L). Es de resaltar que el incremento de los valores de esta enzima de hasta tres veces el valor límite de referencia se consideran inespecíficos y pueden significar lesión a otros órganos diferentes al hígado. El hipotiroidismo y lesiones musculares son causas de pequeñas elevaciones en los niveles séricos de esta enzima (Pinheiro, 2018). Por tanto, los niveles elevados de TGO/AST determinados en estos nueve (9) pacientes podrían deberse a fuentes y causas diversas diferentes a la hepática como producto de la moderada especificidad de la enzima.



Gráfica 2. Valores de TGP/ALT del grupo control y grupo de pacientes estudiados tratados con Carbamazepina.

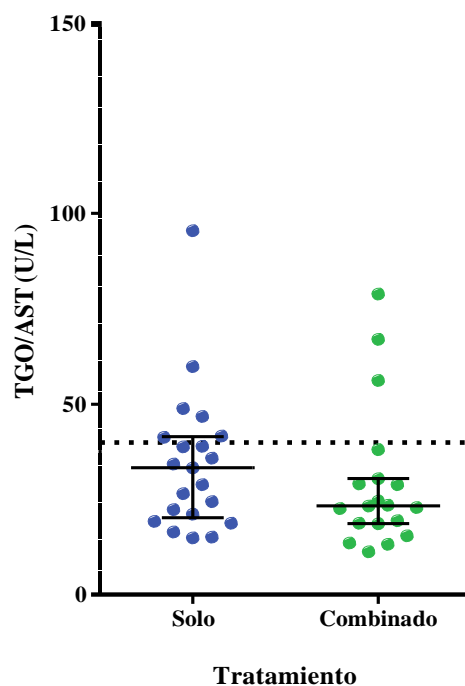
Los valores de TGP/ALT en los pacientes estudiados, son representados en el gráfico 2, muestra los valores individuales (puntos), y el valor de la mediana y del rango intercuartílico (líneas). Las diferencias entre las medianas se evaluaron con la prueba de Mann Whitney, se obtuvo un valor de p de 0,768. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$. Los resultados obtenidos reflejan que tanto los pacientes tratados con carbamazepina y los del grupo control presentan similitud y ambos en su gran mayoría están dentro de los valores de referencia (hasta 36 U/L) establecidos por el método analítico. Solo un punto correspondiente a un paciente adulto (48 años) presentó niveles de TGP/ALT (52 U/L) que están sobre el rango de referencia descrito para dicha enzima. Sin embargo, al comparar ambos grupos en estudio no se evidencia diferencia estadística significativa entre los niveles de TGP/ALT determinados.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 3. Valores estadísticos obtenidos en base a los niveles de las transaminasas determinados en los pacientes estudiados.

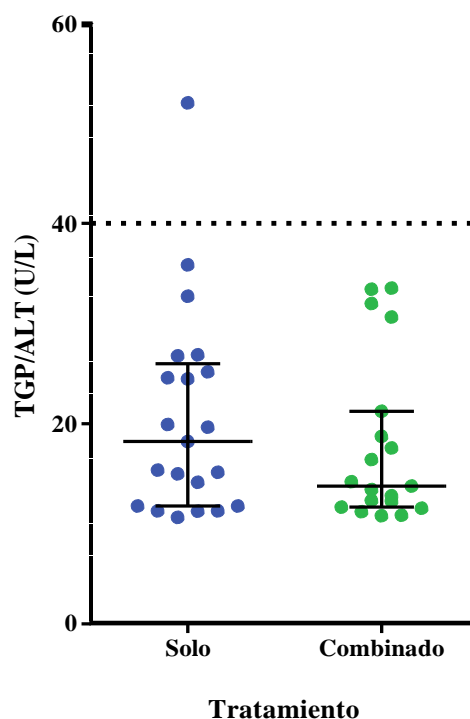
Indicador	Controles		Pacientes	
	Mediana	Rango intercuartílico	Mediana	Rango intercuartílico
TGO/AST	18	9	26	20
TGP/ALT	18	10	15	14

Los datos estadísticos descritos en la tabla 3, permiten corroborar que no existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de las transaminasas (TGO/AST y TGP/ALT) determinados en los diferentes grupos de individuos estudiados en el presente trabajo.



Gráfica 3. Valores de TGO/AST en pacientes tratados con carbamazepina y en los pacientes con carbamazepina y otro medicamento.

Los valores de TGO/AST en pacientes tratados solo con carbamazepina y los pacientes que reciben tratamiento combinado (carbamazepina más otro fármaco) se observan en el gráfico 3, donde se representan los valores individuales (puntos), y el valor de la mediana y del rango intercuartílico (líneas) de los mismos. Las diferencias entre las medianas se evaluaron con la prueba de Mann Whitney, y se obtuvo un valor de p de 0,203. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.



Gráfica 4. Valores de TGP/ALT en pacientes tratados con carbamazepina y en los pacientes con carbamazepina y otro medicamento.

Los valores de TGP/ALT en pacientes tratados solo con carbamazepina y los pacientes que reciben tratamiento combinado (carbamazepina más otro fármaco) se observan en el gráfico 4, donde se representan los valores individuales (puntos), y el valor de la mediana y del rango intercuartílico (líneas) de los mismos. Las diferencias entre las medianas se evaluaron con la prueba de Mann Whitney, se obtuvo un valor de p de 0,371. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

En las gráficas 3 y 4, se comparan los resultados obtenidos de las transaminasas determinadas en el presente estudio para los (21 pacientes tratados solo con carbamazepina) y los (19 pacientes tratados con carbamazepina y otros fármacos no antiepilépticos). Los resultados determinados para TGO/AST (Gráfico 3), muestra que en ambos grupos estudiados en la mayoría de los pacientes los niveles de TGO/AST se encuentran dentro del rango de referencia del método analítico; sin embargo también

se observó que en ambos grupos de estudios un número reducido de pacientes presentan niveles de TGO/AST sobre el rango de referencia del método analítico.

Niveles que pueden ser atribuidos a la moderada especificidad de las TGO/AST como marcador hepático; es decir la elevación de los niveles de TGO/AST en algunos pacientes de ambos grupos de estudio podría deberse a alteraciones orgánicas y metabólicas distintas de las hepáticas. Mientras que, los resultados de los niveles de TGP/ALT para ambos grupos de estudio (21 pacientes tratados solo con carbamazepina) y los (19 pacientes tratados con carbamazepina y otros fármacos no antiepiléptico) reflejan que solo un paciente (solo tratado con carbamazepina) presenta niveles superiores al rango de referencia para TGP/ALT, todos los demás pacientes de ambos grupos de estudios mostraron niveles dentro del rango de referencia para la TGP/ALT.

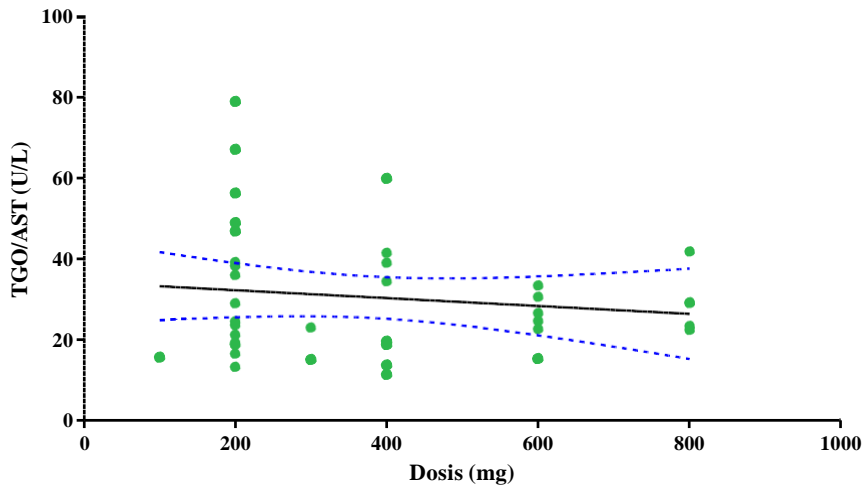
Los análisis estadísticos individuales realizados a los resultados de las actividades enzimáticas de TGO/AST y TGP/ALT entre los grupos (pacientes tratados solo con carbamazepina) y los (pacientes tratados con carbamazepina y otros fármacos no antiepiléptico) respectivamente, reflejaron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de las transaminasas determinadas entre los diferentes grupos de estudio pues en ningún caso el valor de p fue $< 0,05$.

Tabla 4. Valores estadísticos obtenidos en base a los niveles de las transaminasas determinados en los pacientes estudiados.

Indicador	Solo		Combinado	
	Mediana	Rango intercuartílico	Mediana	Rango intercuartílico
TGO/AST	33	19	23	12
TGP/ALT	18	14	13	10

En la tabla 4, se refleja que las medianas de TGO/AST para ambos grupos estudiados son similares, observándose la misma tendencia para la enzima TGP/ALT.

Es importante señalar que las medianas presentadas se encuentran dentro de los valores de referencia del método analítico utilizado.



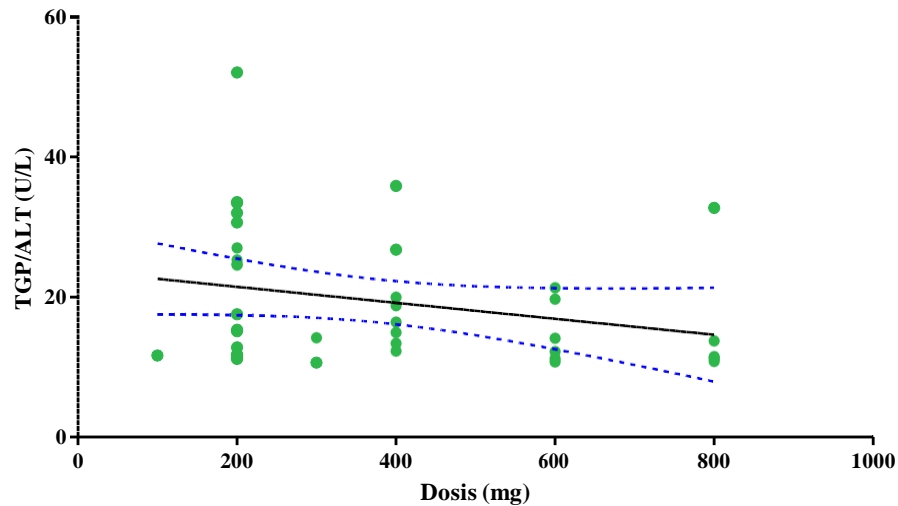
Gráfica 5. Análisis de correlación entre los niveles de TGO/AST y las dosis de Carbamazepina para cada paciente en estudio.

www.bdigital.ula.ve

El análisis de correlación entre los niveles de TGO/AST y la dosis de carbamazepina reflejó un coeficiente de correlación de Pearson (R^2) de 0,018 y un valor de p de 0,411. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

El análisis de correlación demuestra como las concentraciones de TGO/AST en los pacientes estudiados se mantiene estable y lineal aun cuando la dosis del medicamento aumenta. Cabe señalar que si bien se observan niveles de TGO/AST superiores a los niveles de referencia en los pacientes tratados con dosis 200 y 400 mg de carbamazepina el análisis estadístico indica que existan diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes dosis de carbamazepina con las cuales son tratados los pacientes en estudio y los niveles de TGO/AST, ya que el valor de p en todos los caso es $> 0,05$. Por otra parte, es importante mencionar que los pacientes objeto de estudio tratados con carbamazepina no reflejan en su historial médico analítica de transaminasas previa al inicio del tratamiento; por tanto, en los casos donde se

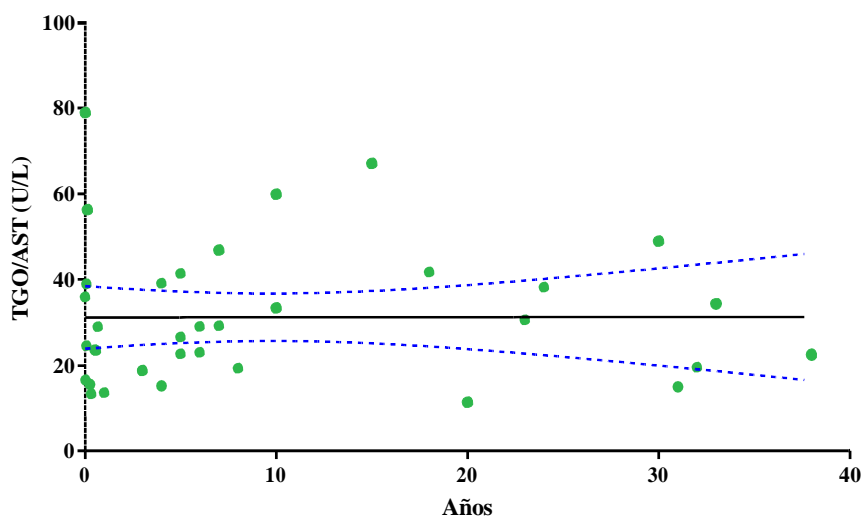
observan niveles de TGO/AST superiores al rango de referencia, los mismos no pueden ser atribuidos a la carbamazepina ni a la dosis de la misma.



Gráfica 6. Análisis de correlación entre los niveles de TGP/ALT y las dosis de Carbamazepina para cada paciente en estudio.

El análisis de correlación entre los niveles de TGP/ALT y la dosis de carbamazepina reflejó un coeficiente de correlación de Pearson (R^2) de 0,064 y un valor de p de 0,113. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

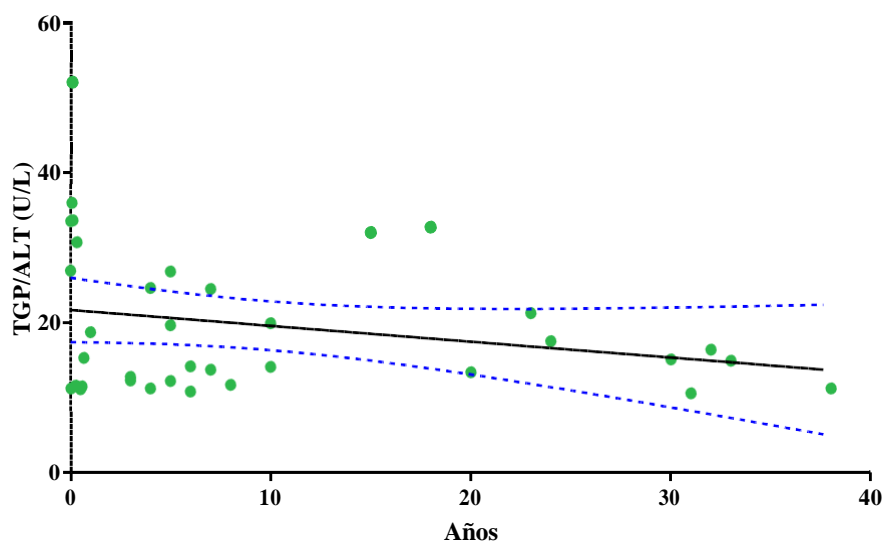
Los resultados de este análisis reflejan que en todos los casos estudiados los niveles de TGP/ALT se encuentran dentro del rango de referencia independientemente de la dosis de carbamazepina utilizada; aun cuando en la mayoría de los casos, se observa la tendencia de que a mayor dosis de carbamazepina menor es el nivel de TGP/ALT determinado. Sin embargo los datos estadísticos indican que esta tendencia carece de importancia estadística significativa ya que p es $> 0,05$.



Gráfica 7. Análisis de correlación entre los niveles de TGO/AST y el tiempo (años) de tratamiento con carbamazepina.

El análisis de correlación entre los niveles de TGO/AST y el tiempo recibiendo el medicamento reflejó un coeficiente de correlación de Pearson (R^2) de 0,0001 y un valor de p de 0,989. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

Los resultados del análisis estadístico evidencian de forma clara la tendencia de que durante los primeros meses e incluso años de tratamiento con carbamazepina los niveles de la enzima TGO/AST se incrementan ligeramente por sobre el rango de referencia del analito aún cuando esta tendencia parece disminuir con el transcurrir de los años de tratamiento.



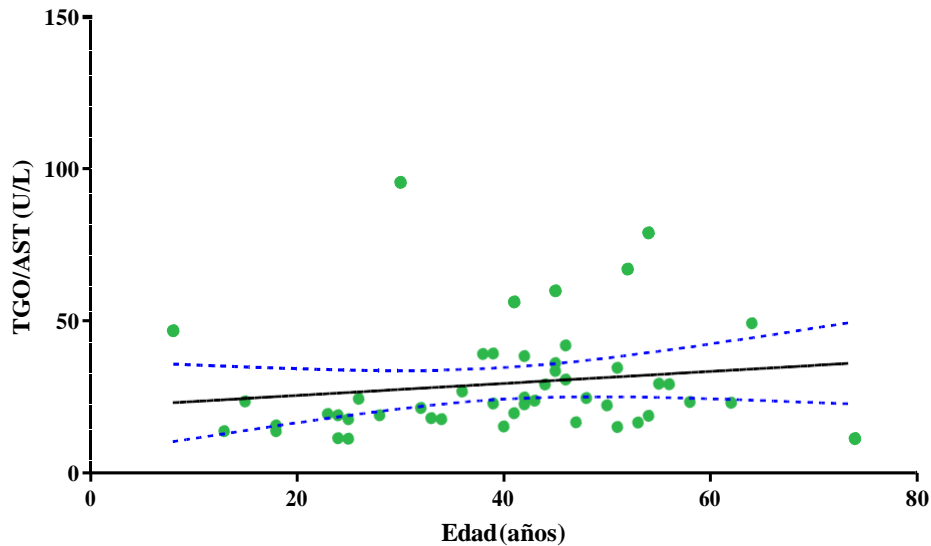
Gráfica 8. Análisis de correlación entre los niveles de TGP/ALT y el tiempo (años) de tratamiento con carbamazepina.

El análisis de correlación entre los niveles de TGP y el tiempo recibiendo el medicamento indicó un coeficiente de correlación de Pearson (R^2) de 0,016 y un valor de p de 0,144. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

Los resultados de este análisis determinó que los niveles de la enzima TGP/ALT en todos los casos en estudio se encuentran dentro de los valores de referencia para el método analítico utilizado, independientemente del tiempo de tratamiento con carbamazepina. Sin embargo, se observó una tendencia clara que los niveles enzimáticos son más bajos con el transcurrir de los años y décadas de tratamiento con carbamazepina, aun cuando los datos estadísticos ($p > 0,05$) indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles TGP/ALT y el tiempo de tratamiento con carbamazepina.

Finalmente el estudio determinó en siete pacientes con pocos meses de tratamiento con carbamazepina, que los niveles de ambas transaminasas (TGO/AST y TGP/ALT) se encontraban dentro de los valores referencia; lo que parece indicar que la carbamazepina no influye de forma significativa de forma aguda o crónica sobre los

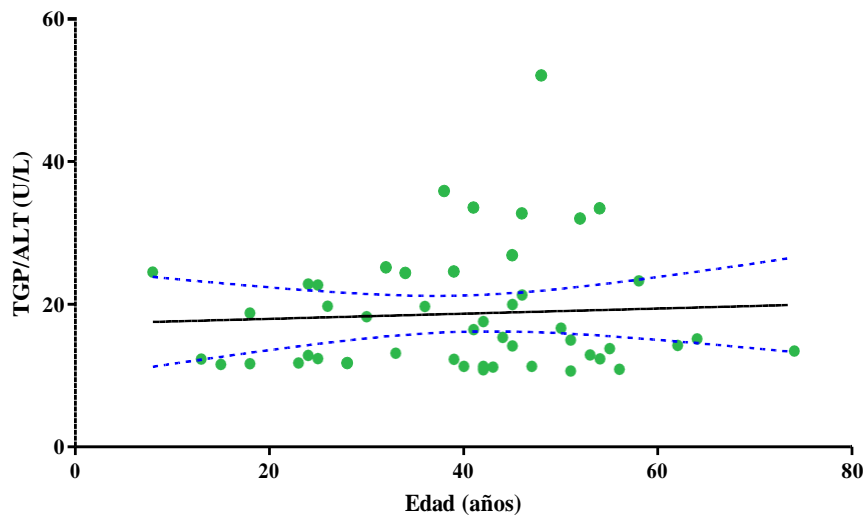
niveles séricos de las enzimas (TGO/AST y TGP/ALT) en los pacientes estudiados en el presente trabajo.



Gráfica 9. Análisis de correlación entre los niveles de TGO/AST y la edad (años) de los pacientes en estudio.

El análisis de correlación entre los niveles de TGO/AST y la edad de las personas que reciben tratamiento con carbamazepina reflejó un coeficiente de correlación de Pearson (R^2) de 0,025 y un valor de p de 0,285. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

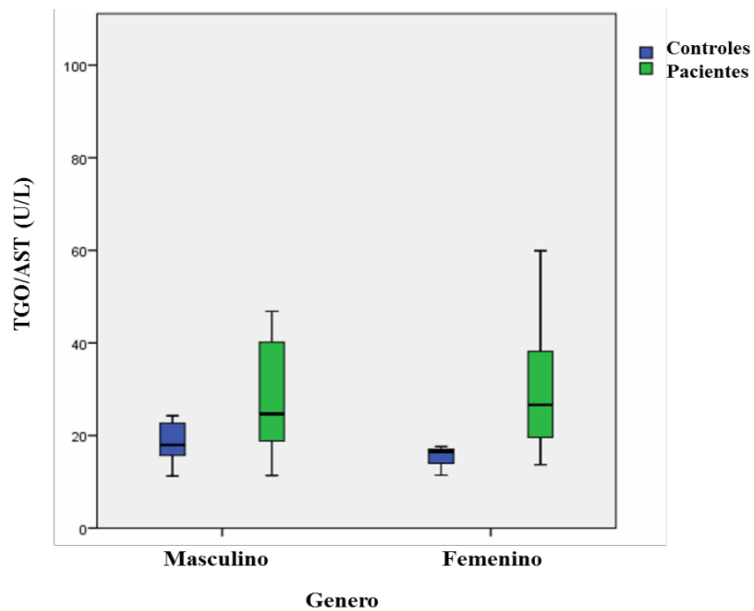
Los resultados obtenidos indican que aun cuando los datos estadísticos indican que no existe diferencias con significancia estadística por ($p > 0,05$), es notable en este caso el aumento de la concentración de TGO/AST con respecto a los valores de referencias, en cinco pacientes adultos con edades comprendidas entre 30-54 años como se observa de forma clara en la Grafica 9.



Gráfica 10. Análisis de correlación entre los niveles de TGP/ALT y la edad (años) de los pacientes en estudio.

El análisis de correlación entre los niveles de TGP/ALT y la edad de las personas tratadas con carbamazepina mostro un coeficiente de correlación de Pearson (R^2) de 0,004 y un valor de p de 0,688. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

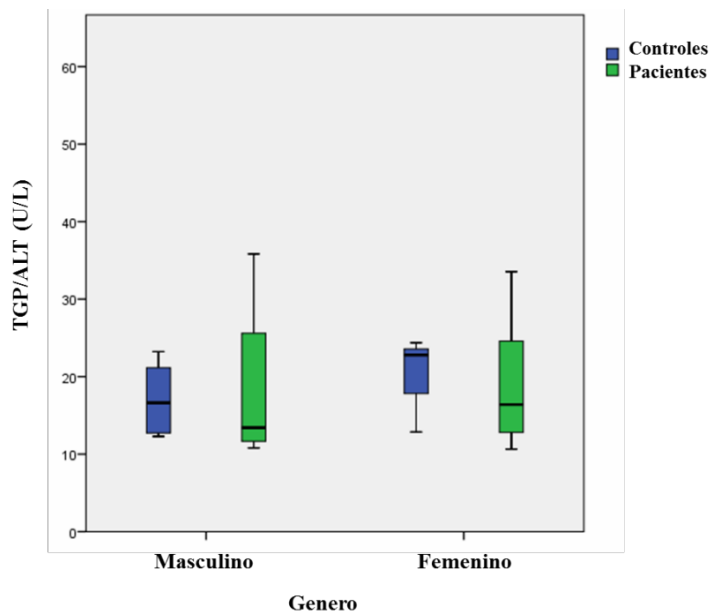
Los resultados del análisis indican de forma evidente que en todos los casos estudiados los niveles de TGP/ALT están dentro del rango de referencia del método analítico; por otra parte, los datos estadísticos obtenidos ($p > 0,05$) permiten indicar que bajo las presentes condiciones experimentales el tratamiento con carbamazepina no incide de forma estadísticamente significativa sobre los niveles enzimáticos de TGP/ALT independientemente de la edad del paciente.



Gráfica 11. Valores de TGO/AST en los pacientes estudiados discriminados por género.

Los niveles de TGO/AST en los pacientes estudiados discriminados por género. El gráfico de cajas y bigotes representa los valores máximos, mínimos (bigotes) y la distribución de los datos entre los percentiles 25 y 75 (cajas), además muestra el valor del percentil 50 o mediana. Las diferencias entre las medianas se evaluaron con la prueba ANOVA de dos vías, se obtuvo un valor de p de 0,851 para el género, de 0,026 para los grupos de estudio y de 0,741 para la interacción. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

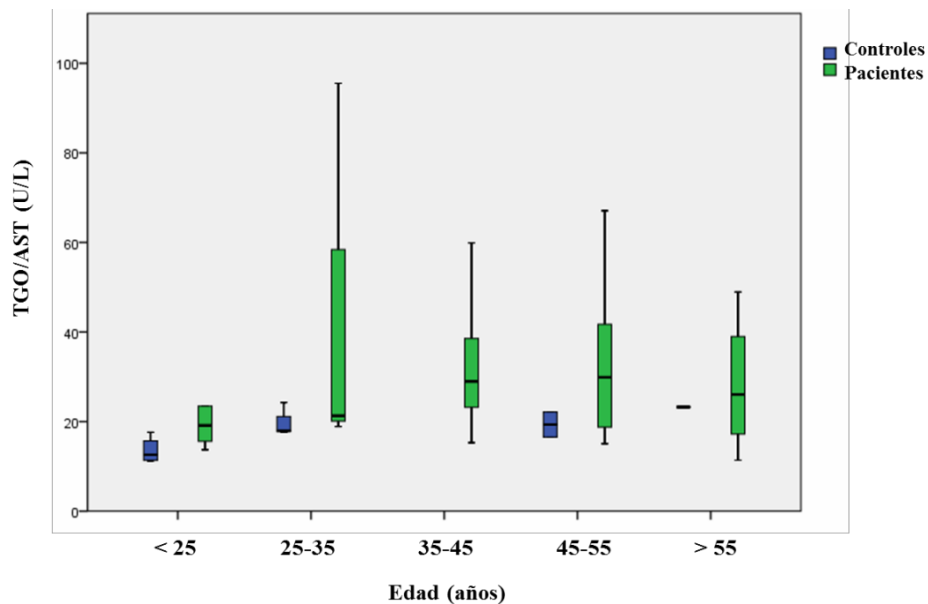
Los resultados evidencian una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo de pacientes estudiados en general ya que p es $< 0,05$. Mientras que no se determinaron diferencias estadísticamente significativas de los niveles de la enzima TGO/AST entre los géneros ni tampoco diferencias estadísticas entre las interacciones ($p > 0,05$ en ambos casos). Por tanto, en este estudio el género de los pacientes tratados con carbamazepina no incide sobre posibles variaciones de los niveles de TGO/AST.



Gráfica 12. Valores de TGP/ALT en los pacientes estudiados discriminados por género.

Los Valores de TGP/ALT en los pacientes estudiados discriminados por género se reflejan en el gráfico de cajas y bigotes donde representa los valores máximos, mínimos (bigotes) y la distribución de los datos entre los percentiles 25 y 75 (cajas), además se muestra el valor del percentil 50 o mediana. Las diferencias entre las medianas se evaluaron con la prueba ANOVA de dos vías, se obtuvo un valor de p de 0,535 para el género, de 0,870 para los grupos de estudio y de 0,826 para la interacción. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

Los resultados del análisis estadístico permiten establecer que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de la enzima TGP/ALT entre el grupos control y el grupo de estudio en general, así como tampoco se determinaron diferencias estadísticas entre los géneros o las interacciones ya que en todos los casos señalados p es $>$ de 0,05. Por tanto, ninguna de las variables y especialmente el género parece influir en los niveles de TGP/ALT de los pacientes tratados con carbamazepina estudiados en el presente trabajo.

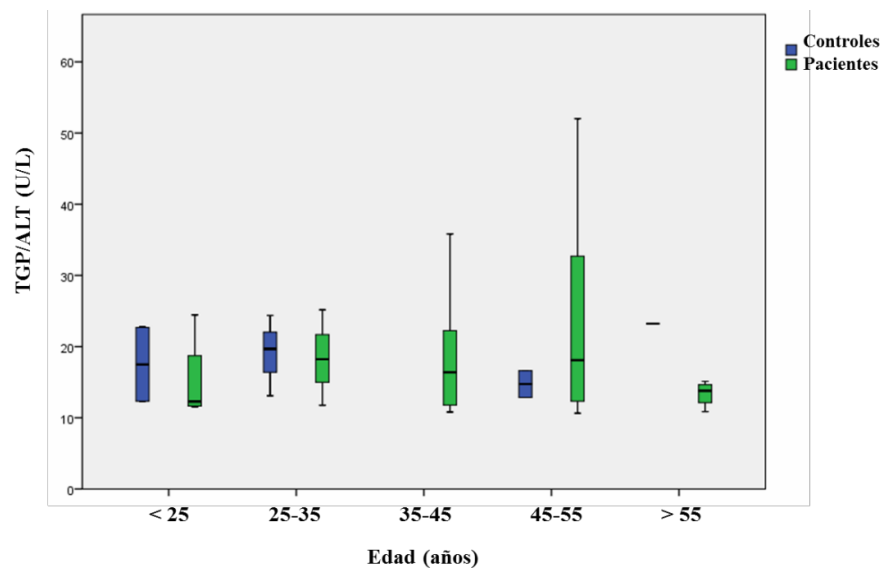


Gráfica 13. Valores de TGO/AST en los pacientes estudiados discriminados por grupos etáreos.

Los niveles de TGO/AST en los pacientes estudiados y discriminados por edad se observan en gráfico de cajas y bigotes donde se representa los valores máximos, mínimos (bigotes) y la distribución de los datos entre los percentiles 25 y 75 (cajas), además se muestra el valor del percentil 50 o mediana. Las diferencias entre las medianas se evaluaron con la prueba ANOVA de dos vías, donde se obtuvo un valor de p de 0,608 para la edad, de 0,031 para los grupos de estudio y de 0,791 para la interacción. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

Los resultados evidencian una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo de pacientes estudiados en general ya que $p < 0,05$. Resulta interesante destacar que el grupo entre 25 y 35 años mostró el mayor incremento de los niveles enzimáticos de TGO/AST en los pacientes tratados con carbamazepina. Sin embargo, no se determinaron diferencias estadísticamente significativas de los niveles de la enzima TGO/AST entre los grupos etáreos ni tampoco diferencias estadísticas entre las interacciones ($p > 0,05$ en ambos casos). Por tanto, en este estudio la edad de

los pacientes tratados con carbamazepina no incide sobre posibles variaciones de los niveles de TGO/AST.

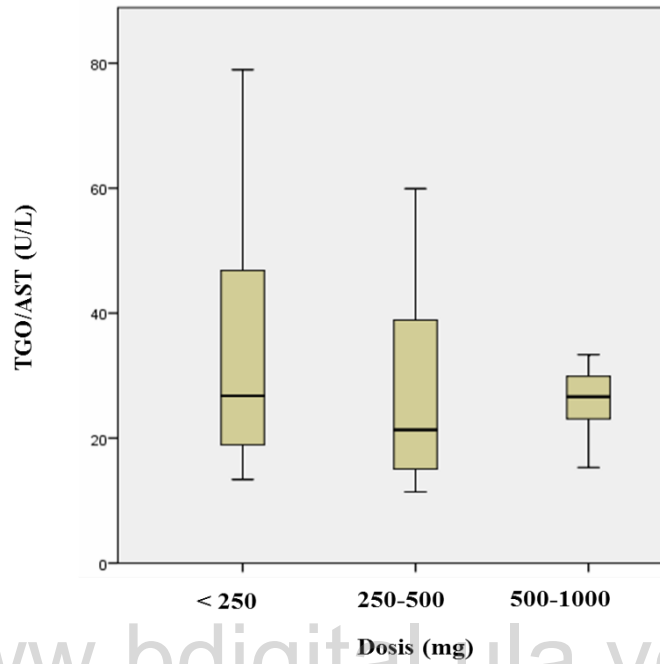


Gráfica 14. Valores de TGP/ALT en los pacientes estudiados discriminados por grupos etáreos.

Los niveles de TGP/ALT en los pacientes estudiados y discriminados por edad se observan en el gráfico de cajas y bigotes donde se representan los valores máximos, mínimos (bigotes) y la distribución de los datos entre los percentiles 25 y 75 (cajas), además se muestra el valor del percentil 50 o mediana. Las diferencias entre las medianas se evaluaron con la prueba ANOVA de dos vías, se obtuvo un valor de p de 0,924 para la edad, de 0,791 para los grupos de estudio y de 0,434 para la interacción. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

En la Gráfica 14 se observan concentraciones elevadas de TGP/ALT para los grupos de estudio en el intervalo comprendido entre 45 a 55 años; sin embargo, el análisis estadístico suministra datos que permiten señalar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas ($p > 0,05$) en todos los casos, por tanto se evidencia que la edad de los pacientes tratados con carbamazepina

no parece influir significativamente sobre los niveles enzimáticos de TGP/ALT en el presente estudio.

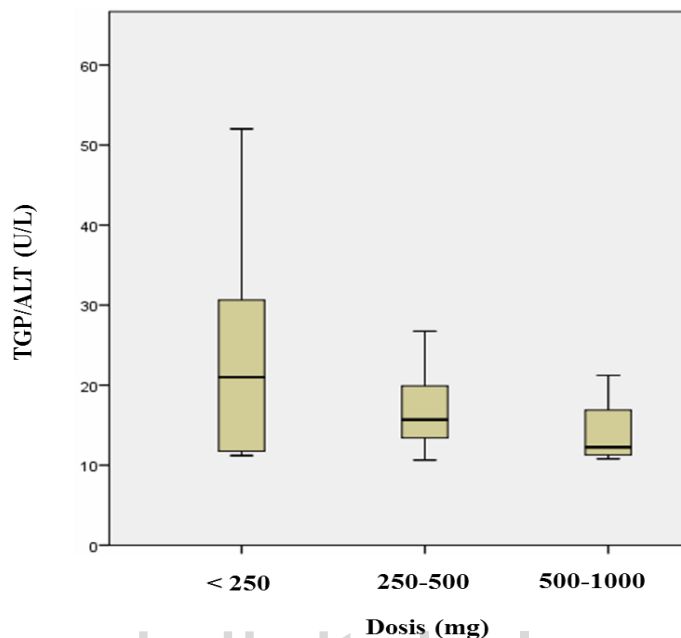


Gráfica 15. Valores de TGO/AST en los pacientes estudiados discriminados según la dosis de carbamazepina.

Los niveles de TGO/AST en los pacientes estudiados y discriminados por la dosis de carbamazepina con la cual son tratados se observan en el gráfico de cajas y bigotes donde se representa los valores máximos, mínimos (bigotes) y la distribución de los datos entre los percentiles 25 y 75 (cajas), además muestra el valor del percentil 50 o mediana. Las diferencias entre las medianas se evaluaron con la prueba de ANOVA, se obtuvo un valor de p de 0,426. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

En la Gráfica 15 podemos observar de forma clara niveles superiores a los establecidos para el rango de referencia de la enzima TGO/AST cuando el rango de dosis oscila entre (250-500 mg); sin embargo los datos estadísticos de la variable ($p > 0,05$) nos indica que no hay diferencias estadísticas significativas en los niveles de

TGO/AST en los pacientes tratados con carbamazepina independientemente de la dosis establecida.

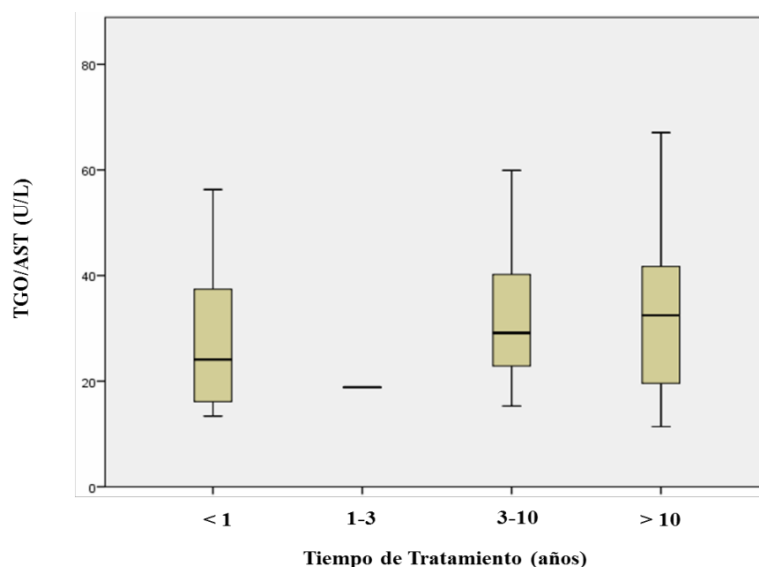


www.bdigital.ula.ve

Gráfica 16. Valores de TGP/ALT en los pacientes estudiados discriminados según la dosis de carbamazepina.

Los niveles de TGP/ALT en los pacientes estudiados y discriminados por dosis de carbamazepina con la cual son tratados. El gráfico de cajas y bigotes muestra los valores máximos, mínimos (bigotes) y la distribución de los datos entre los percentiles 25 y 75 (cajas), además muestra el valor del percentil 50 o mediana. Las diferencias entre las medianas se evaluaron con la prueba de ANOVA, se obtuvo un valor de p de 0,158. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

La Gráfica 16 permite observar un incremento sobre el rango de referencia para la enzima TGP/ALT en los pacientes estudiados tratados con carbamazepina en dosis < 250 mg. Sin embargo, los resultados estadísticos permiten establecer que no existen diferencias significativas ($p > 0,05$) entre los niveles de TGP/ALT en pacientes tratados con carbamazepina independientemente de la dosis con la cual son tratados.



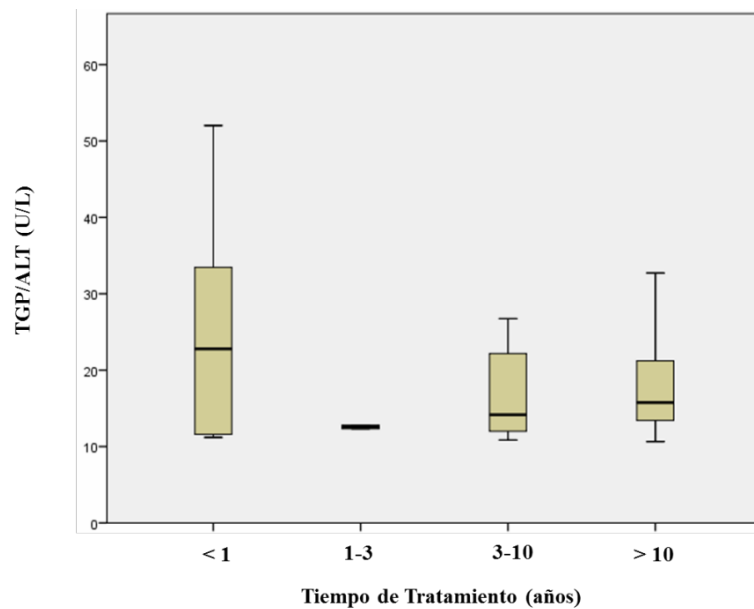
Gráfica 17. Valores de TGO/AST en los pacientes discriminados por el tiempo (años) siendo tratados con carbamazepina.

www.bdigital.ula.ve

Los niveles de TGO/AST en los pacientes estudiados y discriminados por el tiempo de tratamiento con carbamazepina. El gráfico de cajas y bigotes muestra los valores máximos, mínimos (bigotes) y la distribución de los datos entre los percentiles 25 y 75 (cajas), además muestra el valor del percentil 50 o mediana. Las diferencias entre las medianas se evaluaron con la prueba de ANOVA, se obtuvo un valor de p de 0,732. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

En la Gráfica 17 se observa que los niveles de la enzima TGO/AST presentan un leve con respecto a su rango de referencia cuando los pacientes son tratados con carbamazepina por periodos aumento < 1 año, entre 3 y 10 años y > 10 años.

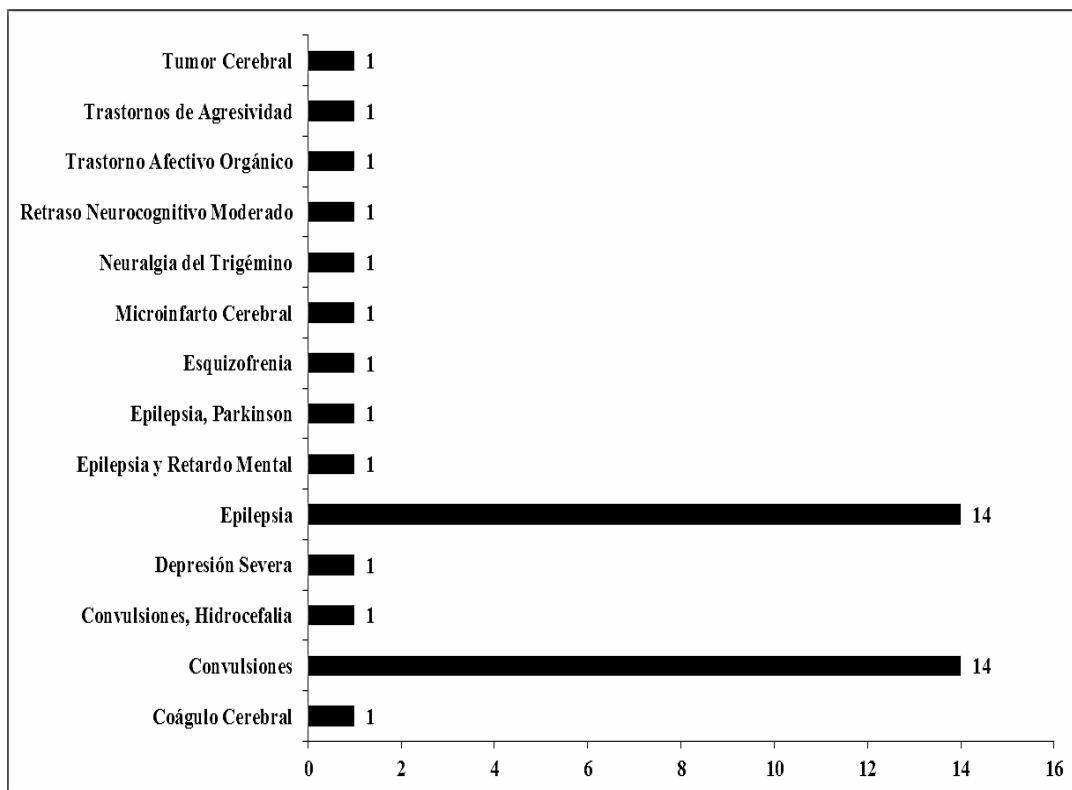
Sin embargo, el análisis estadístico refleja ($p > 0,05$) que no hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles enzimáticos de TGO/AST de los pacientes independientemente de los años de tratamiento con carbamazepina.



Gráfica 18. Valores de TGP/ALT en los pacientes discriminados por el tiempo (años) siendo tratados con carbamazepina.

Los niveles de TGO/AST en los pacientes estudiados y discriminados por el tiempo de tratamiento con carbamazepina. El gráfico de cajas y bigotes muestra los valores máximos, mínimos (bigotes) y la distribución de los datos entre los percentiles 25 y 75 (cajas), además muestra el valor del percentil 50 o mediana. Las diferencias entre las medianas se evaluaron con la prueba de ANOVA, se obtuvo un valor de p de 0,177. La significancia estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

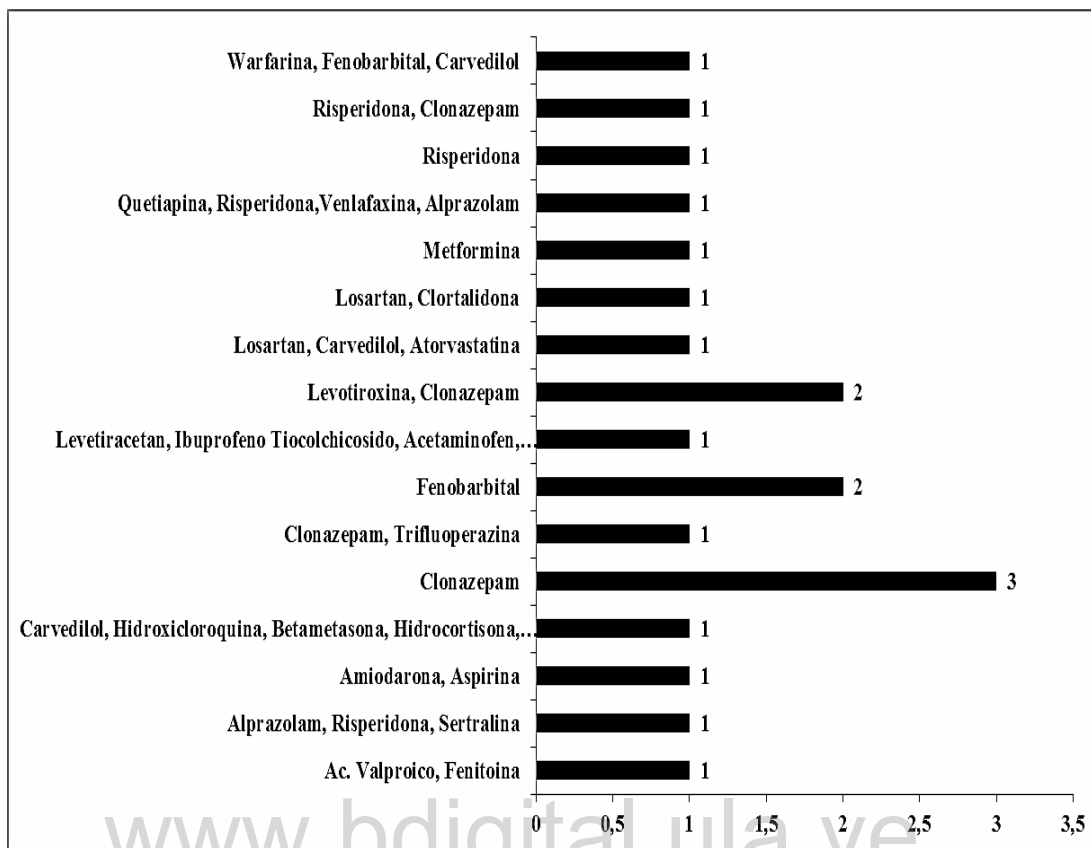
En el Gráfico 18 se muestra los niveles de la enzima TGP/ALT que al igual que en la Gráfica 17 (niveles de TGO/AST) se observan aumentadas según el rango de referencia establecido cuando los pacientes son tratados con carbamazepina por periodos < 1 año, entre 3 y 10 años y > 10 años. Sin embargo, el análisis estadístico refleja ($p > 0,05$) que no hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles enzimáticos de TGO/AST de los pacientes independientemente de los años de tratamiento con carbamazepina.



www.bdigital.ula.ve

Gráfica 19. Frecuencias de las patologías de base de los pacientes estudiados.

En la Gráfica 19 se evidencia de manera significativa que las patologías más comunes en los pacientes tratados con carbamazepina son la epilepsia y las convulsiones.



Grafica 20. Frecuencias de medicamentos combinados en los pacientes estudiados.

En la Gráfica 20, se indican los fármacos utilizados de manera simultánea con la carbamazepina por los pacientes participantes en el presente estudio. Es importante señalar que los pacientes tratados simultáneamente con otros antiepilépticos fueron excluidos del estudio.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Los análisis séricos de la enzima (TGO/AST) realizadas en pacientes no tratados con carbamazepina (Grupo control); permitieron determinar que los niveles de (TGO/AST) se encontraban dentro del rango de referencia establecido para el método utilizado con un nivel promedio de 18 U/L y un intervalo entre 12,5 U/L a 22 U/L.

Los análisis séricos de la enzima (TGP/ALT) realizadas en pacientes no tratados con carbamazepina (Grupo control); permitieron determinar que los niveles de (TGP/ALT) se encontraban dentro del rango de referencia establecido por el método utilizado con un nivel promedio de 18 U/L, y un intervalo entre 12 U/L a 24 U/L.

Las determinaciones de la enzima (TGO/AST) en grupo de pacientes con trastornos neurológicos que son tratados con carbamazepina, permitieron establecer que este medicamento no conlleva a ninguna alteración de los niveles séricos de TGO/AST. Para este grupo de estudio se determinó como promedio 26 U/L, un valor máximo promedio de 45 U/L, y un valor mínimo promedio de 9,82 U/L, niveles que difieren muy poco de los establecidos como rango de referencia para el analito.

Las determinaciones de los niveles séricos de la enzima (TGP/ALT) en pacientes con trastornos neurológicos que son tratados con carbamazepina, permiten establecer que este medicamento no conlleva a ninguna alteración de los niveles séricos de TGP/ALT. Para este grupo de estudio se determinó como promedio 15 U/L, un valor máximo promedio de 37,84 U/L, y un valor mínimo promedio de 12,91 U/L, niveles comprendidos en el rango de referencia del analito.

Los niveles séricos determinados para ambas transaminasas (TGO/AST y TGP/ALT) tanto para el grupo control como para el grupo pacientes con trastornos neurológicos tratados con carbamazepina, el análisis estadístico aplicado a los mismos y a las variables consideradas(Género, edad, dosis de carbamazepina y tiempo de tratamiento) permiten señalar que la carbamazepina no mostró tener influencia significativa sobre los niveles séricos de las enzimas (TGO/AST y TGP/ALT) y por tanto efectos hepatotóxicos bajo las condiciones experimentales del presente estudio.

www.bdigital.ula.ve

Recomendaciones

Se considera conveniente sugerir al equipo médico de especialistas del área de neurología, solicitar una valoración de los marcadores hepáticos, antes y durante de cualquier tratamiento farmacológico con antiepilépticos.

En caso de existir la sospecha de una reacción hepatotóxica producida por este medicamento, se recomienda la aplicación por parte del médico tratante del Algoritmo de Naranjo; el cual consiste en un análisis de la relación de causalidad, entre la administración del medicamento y la generación de reacciones adversas.

Por último es importante resaltar, que para confirmar un daño hepático a expensas de este u otros medicamentos, es necesario además de una anamnesis y exploración física de los pacientes, realizar un descarte de causas alternativas como: Enfermedad biliar, autoinmune, genética o metabólica, una hepatitis viral, alcoholismo o un fallo hemodinámico. Además pruebas de laboratorio, como: Transaminasas TGO/AST y TGP/ALT, Bilirrubina total y directa, fosfatasas alcalinas, albúmina, concentraciones sanguíneas del medicamento, las cuales van a permitir un acertado diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍAS

- Arias, F. (1999). *El proyecto de investigación*. (Ed.3). Guía para su elaboración. (pp. 45). Caracas: Episteme.
- Arias, F. (2006). *El proyecto de investigación. Introducción a la metodología científica*. Quinta edición. Editorial Episteme. Caracas Venezuela.
- Arias, F. (2012). *Diseño de investigación*. (6ª edición) En el proyecto de investigación. Introducción a la metodología científica. (pp. 27-34). República Bolivariana de Venezuela-Caracas: Ediciones Episteme.
- Arriaga, M. (2015). *Practica N° 7 pruebas hepáticas I transaminasas*. Centro Universitario de Occidente-USAC División de Ciencias de la Salud Escuela de Medicina Curso de Bioquímica Manual de Prácticas de Laboratorio 2015.
- Bond, E; Malka S; Malka S y Romero E. (2008-2009). *Carbamazepina*. (Ed 4.). Guía de productos terapéuticos. Pp. 924.
- Cavalieri, M y D'Agustino, D. (2017). El hígado y la toxicidad por drogas, hierbas y suplementos dietéticos. *Revista de archivos argentinos de pediatría*. 115, 6, 398.
- Centro de prensa. (Mayo 2019). *Epilepsia*. Organización Mundial De La Salud.
- Consultado 20 de noviembre de 2018. <http://www.medlineplus.com>
- Fisher et al.(2005). *Epilepsy. Epileptic seizures and epilepsy*. Definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).46, 470-472.
- Fisher, S et al. (2014). *Epilepsia. Informe oficial de la ILAE*. Definición clínica práctica de la epilepsia *Epilepsia*.55, 475-482.
- García, M y Molina, Z. (2010). *Transaminasas: Valoración y significación clínica*. Jurado, A. (Ed.2). Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPA-AEP. (pp. 267) España. Editorial Ergón S.A.
- Gómez, B y Tejeiro, J. (2000). *Fármacos antiepilépticos y laboratorio: monitorización de los niveles plasmáticos y controles bioquímicos y hematológicos periódicos*. *Revista de Neurología Clínica*. 1: 326-338.

- Gómez, M. (2006). *Introducción a la metodología de la investigación científica*. (Ed.1). (pp. 127-128). Córdoba: Brujas.
- Guía práctica clínica, *Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno Bipolar*, México: Secretaria de Salud; 2009.
- Hernández-Sampieri R; Fernández, C y Baptista, P. (2010). *Definición del alcance de la investigación a realizar: exploratoria, descriptiva, correlacional o explicativa*. En *Metodología de la investigación* (pp. 76). Chile: Mc Graw Hill.
- Hernández S; Fernández C y Baptista L. (2010). *Metodología de la Investigación*;n. (5° Edición). Mc Graw Hill. México D.F.
- Hernández, L y Marín, K. (2017). *Interacciones medicamentosas de los anticonvulsivantes de primera línea con antipsicóticos y/o antidepresivos*. Repertorio de medicina y cirugía. 26: 78-84.
- Historia de la psicofarmacología*. Volumen 2. (pp. 776-779). Editorial Panamericana.
- Hurtado, J. (2000). *Metodología de la investigación*. Holística. Editorial SYPAL (pp. 152) Caracas Venezuela.
- Hurtado, J. (2010). *El "cómo", o los procesos metodológicos de la Investigación*. En *el proyecto de investigación, comprensión holística de la metodología y la Investigación* (pp. 97-123). Bogotá-Caracas: Ediciones Quirón.
- Instituto Nacional de la Salud Mental. (2009). *Trastorno Bipolar*.
- Katzung, B y Trevor A. (2010). *Fármacos anticonvulsivos* (Ed. 11). Farmacología básica y clínica. Pp.405.
- López, F y Álamo, C. (2007). *Ácido valproico y Carbamazepina en el tratamiento del trastorno bipolar: desarrollo histórico*. Shen W. y cols.
- Mendoza, C. (2004). *Presupuestos para empresas de manufactura*. (Ed.1). Barranquilla: Ediciones Uninorte.
- Navarro, E y Berlanga, C. (junio, 1990) *Uso de la carbamazepina en psiquiatría*.
- Nicost, C. (Nov 2013). *Caracterización del patrón de prescripción de Carbamazepina*.

- Organización Mundial Para La Salud. (2006). *Trastornos Neurológicos: Un enfoque de salud pública*. Trastornos neurológicos desafíos para la salud pública. PP. 62-64. Estados Unidos.
- Organización Mundial para la Salud (2019). Preguntas y Respuestas en Línea, 12 de Febrero de 2018. *Trastornos Neurológicos*
- Pedley, T. (1996). *Las Epilepsias*. En: *Tratado de Medicina Interna de Cecil*. Bennett, J. y Plum F. (Ed). Vigésima Edición. México. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana.
- Pérez, M. (2010). *Metodología seis sigma a través de Excel*. (Ed.1). España: RC Libros.
- Pino, F y Pérez B. (1983). *Análisis de elementos-trazas por Espectrofotometría de Absorción Molecular Ultravioleta-Visible*. (Ed.1). Córdoba: Universidad de Sevilla.
- Pinheiro, P. (2018). *Transaminasas altas-TGP (ALT) y TGO (AST)*. Medicina Interna y Nefrología. Brasil: Universidad Estadual de Río de Janeiro (UERJ).
- Rall, T y Schleifer, L.(1991). Fármacos efectivos en el tratamiento de la epilepsia. (Ed.8). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. (Pp. 443-456). México. Editorial Médica Panamericana *Revista Cubana de neurología y neurocirugía*. 4, 2, 117-23
- Revista clínica de medicina de familia*. 3, 3, 177- 191.
- Revista médica electrónica portales médicos.com. Artículos, casos clínicos, imágenes médicas*. ISSN 1886- 8924. 3, 17.
- Revista salud mental ISSN 0185- 3325*. 13, 2, 45-50.
- Rodríguez, E. (2005). *Metodología de la Investigación*. (Ed.1). México: Universidad Autónoma de Tabasco.
- Sander, W. (2003). *The natural history of epilepsy in the era of new antiepileptic drugs and surgical treatment*. *Epilepsia*. 44, 1, 17-20.
- Santiago, M. (2015). *Interacciones y reacciones adversas en pacientes epilépticos tratados con carbamazepina*. España: Universidad de Coruña.
- Saiz, R y Sancho, J. (2012). *Terminología de las crisis epilépticas y epilepsia, semiología de las crisis epilépticas*. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia,

- guías diagnósticas y terapéuticas de la sociedad española de neurología 2012. (pp. 17).
- Sierra, I; Pérez, D; Gómez, M y Morante, C. (2010). *Análisis Instrumental*. (Ed.1). España: Netbiblo, S.L.
- Tejada, F. (2010). *Hepatotoxicidad por fármacos*.
- Waxman, S.G. (2001). *Sistema funcional* (Ed.26). Neuroanatomía Clínica. London England.Pp.189.
- Weiss, L. (1982). *Histología*. 4ta edición. Editorial el Ateneo. Barcelona.

www.bdigital.ula.ve