

(Artículo Original)

TOXICIDAD HEPÁTICA Y HEMATOLÓGICA DE LA CARBAMAZEPINA EN LA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE Y SU RELACIÓN CON VARIABLES CLÍNICAS

LOURDES LORIGADOS PEDRE^{1*}, MARÍA A SARRIA KESSEL², NANCY PAVÓN FUENTES¹, LILIA MORALES CHACÓN³,
MARÍA ELENA GONZÁLEZ FRAGUELA¹, YAYDELIN VALDÉS MORALES¹

¹Departamento de Inmunoquímica, Centro Internacional de Restauración Neurológica

²Farmacia, Subdirección Clínica, Centro Internacional de Restauración Neurológica

³Subdirección Medios Diagnósticos, Centro Internacional de Restauración Neurológica

RESUMEN

Introducción: La epilepsia es un trastorno neurológico complejo que se caracteriza por la presencia de crisis espontáneas recurrentes. Aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia no responden el tratamiento farmacológico constituyendo el grupo de pacientes con epilepsia farmacorresistente.

Objetivo: analizar la toxicidad de la carbamazepina en pacientes con epilepsia farmacorresistente mediante la evaluación de las concentraciones séricas de este fármaco, así como medir variables de química sanguínea y hematológicas y su relación con parámetros clínicos como: número de fármacos antiepilépticos, tiempo de evolución y número de crisis.

Materiales y métodos: Se estudiaron 19 pacientes con epilepsia farmacorresistente. Se midió por cromatografía líquida de alta resolución la concentración de carbamazepina y por método enzimático y colorimétrico las variables hematológicas y de química sanguínea respectivamente.

Resultados: El 42,11% de los pacientes mostraron toxicidad ligera a la carbamazepina. Existe correlación positiva entre la carbamazepina y la gamma glutamil transferasa. Se evidenció una correlación entre el tiempo de evolución y el conteo de leucocitos ($p \leq 0.03$) en el sexo femenino. En el sexo masculino, se correlacionó positivamente el número de fármacos con el ácido úrico ($p \leq 0.0009$), el conteo de hematíes ($p \leq 0.04$), la hemoglobina ($p \leq 0.02$) y el hematocrito ($p \leq 0.02$).

Conclusiones: Estos datos sustentan la presencia de toxicidad ligera por carbamazepina relacionada con daño hepático en un porcentaje de pacientes con epilepsia farmacorresistente lo que hace importante y necesario el monitoreo farmacológico. Se aportan nuevas evidencias de la relación entre variables clínicas, parámetros de químicas sanguíneas y hematológicas en estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno paroxístico de la función del cerebro. Aproximadamente el 30 % de los pacientes epilépticos son farmacorresistentes, los mismos presentan crisis repetidas durante periodos largos de tiempo o crisis persistentes aun manteniendo una monoterapia tolerada al máximo o combinada con varios fármacos antiepilépticos (FAE). (1) Dentro de la

epilepsia farmacorresistente (EFR) la de mayor incidencia es la epilepsia del lóbulo temporal (ELT). (2, 3)

Entre los FAE más utilizados en nuestro medio se encuentran la carbamazepina (CBZ), la lamotrigina (LMG), el ácido valproico (AV) la fenitoina (FN), el fenobarbital (FB) y el clonazepam. El tratamiento prolongado con FAE se asocia frecuentemente con un amplio rango de efectos

adversos crónicos, que incluyen trastornos metabólicos y endocrinos, problemas psiquiátricos y conductuales, reacciones de idiosincrasias, efectos negativos sobre la cognición e interacciones medicamentosas.(4-6)

La CBZ es un derivado dibenzoazepina iminoestilbeno (5H-dibenz[b, f]azepino-5-carboxamida), de estructura química similar a la imipramina, útil en el tratamiento de las epilepsia con crisis tónico-clónicas y crisis parciales. Sin embargo, en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, la CBZ es considerada el fármaco de primera elección.(7)

De acuerdo a lo reportado en la literatura internacional los efectos secundarios de la CBZ que se han descrito más frecuentemente para la epilepsia son: diplopía, somnolencia, visión borrosa, parestesias, nistagmo, ataxia, náuseas y vómitos. También estimula la liberación de hormona antidiurética, pudiendo producir hiponatremia e hipoosmolaridad.(8, 9) Adicionalmente, se han descrito otros efectos secundarios para la CBZ dentro de los que se encuentran la anemia aplásica, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia y leucocitosis. En relación con la función hepática se describen anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis, íctero colestático y hepatocelular.(10-13)

En Cuba la mayoría de los trabajos relacionados con los efectos de la CBZ se refieren a la epilepsia en general, no así a la epilepsia farmacorresistente y básicamente se dedican al estudio de reacciones adversas a dicho medicamento. (14-16) A pesar de estos trabajos, se conoce poco la relación que existe entre variables hematológicas y de química sanguínea con variables clínicas como la frecuencia de las crisis, la duración de la epilepsia y el número de FAE en pacientes con EFR que toman CBZ.

Los pacientes con EFR reciben tratamiento con CBZ durante periodos muy largos de tiempo en ocasiones en combinación con otros medicamentos, lo que potencia las interacciones medicamentosas. Los reportes actuales se refieren, básicamente, a la epilepsia en general sin hacer referencia a la duración de la epilepsia, el número de crisis por mes, o la condición de mono o politerapia.

En este trabajo nos proponemos evaluar la concentración de CBZ, el comportamiento de variables de química sanguínea y parámetros hematológicos, así como su relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, número de crisis por mes y su condición de mono o politerapia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo y monocéntrico en un grupo de pacientes con EFR, que utilizaban CBZ en condición de mono o politerapia.

Población: pacientes con EFR atendidos en la consulta externa de epilepsia del CIREN

Muestra: Estuvo integrada por 19 pacientes, con edades entre 16 y 60 años, portadores de EFR que dentro del tratamiento antiepiléptico utilizan CBZ en mono o politerapia a los que les fue indicado determinación de concentraciones séricas de CBZ.

Criterios de Inclusión: Pacientes con crisis focales farmacorresistentes en edades comprendidas entre 16 y 60 años.

Criterios de Exclusión: Se excluyeron del estudio pacientes con: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes, otras enfermedades neurológicas, fumadores y alcohólicos.

La tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes evaluados. Un dato importante a destacar es el alto porcentaje de pacientes que requerían entre dos y cuatro FAE (73,69 %) en relación con los que solo recibían CBZ (26.31 %).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con epilepsia farmacorresistente.

No	Edad (Años)	Género	Tiempo de evolución de las crisis (Años)	Frecuencia de las crisis /mes	No. FAE
1	16	M	12	120	4
2	16	M	14	35	2
3	21	M	16	NR	2
4	22	M	18	16	1
5	23	F	23	28	3
6	25	M	20	3	2
7	26	M	23	NR	1
8	29	M	28	3	2
9	31	F	3	8	3
10	32	F	18	3	2
11	35	F	19	2	3
12	39	M	31	40	4
13	40	M	18	36	4
14	41	F	33	2	1
15	46	M	39	1	1
16	47	F	34	33	1
17	49	F	34	12	2
18	53	F	15	150	3
19	59	F	NR	2	3

NR: No reportado, FAE: fármacos antiepilépticos

Consideraciones éticas: Debido a las características de la investigación, no fue necesario el consentimiento informado por escrito de los familiares y pacientes, se trata de un estudio descriptivo, cuya información se toma a partir de datos recolectados de la historia clínica, que no afectan la privacidad de los individuos.

Datos de los pacientes: Todos los pacientes fueron evaluados en la Unidad de Telemetría de Video-EEG del

CIREN. Se consideró como politerapia cuando el paciente recibía dos o más FAE. Los pacientes tomaban CBZ en dosis entre 600 y 1200 mg al día. Los medicamentos más utilizados (en los casos de politerapia), además de la CBZ, fueron la LMG, el AV, clonazepán y clobazan.

Muestra de sangre: Se tomaron muestras de sangre venosa (5 ml) de los pacientes mediante punción antecubital. Una porción de la muestra (3 mL) fue colocada en tubos que contenían ácido etilendiaminotetraacético, mientras que otra porción (2 mL) fue colocada en tubos de cristal y mantenida a temperatura ambiente durante 30 min. Estas últimas fueron centrifugadas a 1500 rpm durante 10 min, se extrajo el suero, el que se conservó a -20 °C hasta su uso. Las muestras con anticoagulantes fueron empleadas para la valoración de parámetros hematológicos. Mientras que las muestras de suero fueron empleadas en la determinación de la concentración de CBZ y de parámetros de química sanguínea.

Cuantificación de CBZ: La cuantificación de CBZ se realizó por cromatografía líquida de alta resolución (de sus siglas en inglés HPLC) y se utilizó un software cromatográfico Agilent para procesar los resultados. La concentración de CBZ fue expresada en mg/l. Los valores calculados se compararon con los rangos terapéuticos de referencia que para la CBZ son de 5-10 mg/L.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo con las concentraciones de CBZ séricas como: dentro del rango (5-10 mg/L), intoxicación ligera de 10-20 mg/L, intoxicación moderada de 20-30 mg/L e intoxicación severa más de 30 mg/L.(17, 18)

Química sanguínea: Para la determinación de las concentraciones de Colesterol, Gamma Glutamyl Transferasa (GGT), Transaminasa G Oxalace (TGO), Transaminasa G Pirúvica (TGP), Triglicéridos, Ácido Úrico, Urea, Creatinina se utilizó un Analizador de Química Sanguínea de la marca SPINREACT, Modelo BS-200E (China). Las determinaciones se hicieron siguiendo los procedimientos y recomendaciones del fabricante. Se tomó como valores de referencia los establecidos por el Laboratorio Clínico del CIREN reflejados en el Manual de Procedimientos.

Parámetros hematológicos: La cuantificación de elementos formes de la sangre: Leucocitos, Hematíes, Hemoglobina y Hematocrito se realizó con el auxilio del Analizador automático Hematológico XN-350 de la SYSMEX (Japón). Las determinaciones se hicieron siguiendo los procedimientos y recomendaciones indicadas por los fabricantes. Se tomó como valores de referencia los establecidos por el Laboratorio Clínico del CIREN reflejados en el Manual de Procedimientos.

Análisis estadístico: Toda la información recogida fue procesada mediante el software profesional StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA (data analysis software system), versión 10. www.statsoft.com. Se estimaron como medidas de tendencia central y dispersión: la media, desviación estándar. Para las variables de química sanguínea y hematológica se muestran de forma resumida los porcentos

de pacientes con valores normales en relación a los valores de referencia. La correlación entre las diferentes variables se estimó a partir de la prueba de Correlación de Pearson.

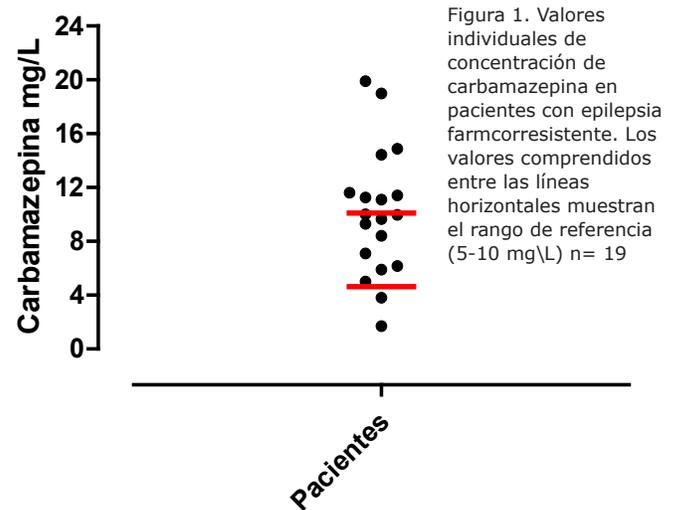
RESULTADOS

Concentraciones Séricas de CBZ

La figura 1 presenta los valores individuales de concentraciones de CBZ mostrados por cada paciente. Ocho pacientes presentaron valores superiores al rango de referencia, para un 42.11 %. Por otro lado, solo 2 pacientes mostraron valores inferiores al mismo.

Parámetros de Química Sanguínea

En la figura 2 se muestran los valores de concentraciones



de las enzimas hepáticas: TGO, TGP y GGT. Todos los pacientes estudiados mostraron valores séricos de TGO y TGP enmarcados dentro de los valores de referencia. Sin embargo, cuatro pacientes (28.57 % de la muestra estudiada) mostraron toxicidad ligera para la GGT.

La figura 3 muestra los valores de concentraciones de colesterol y triglicéridos. El 42.86 % de los pacientes

Figura 2. Valores individuales de enzimas hepáticas de pacientes con epilepsia farmacorresistentes y valores de referencia (Rango comprendido entre las líneas horizontales). A: Transaminasa G Oxalace (TGO, n=19). B: Transaminasa G Pirúvica (TGP, n=18). C: Gamma glutamil transferasa (GGT, n=12).

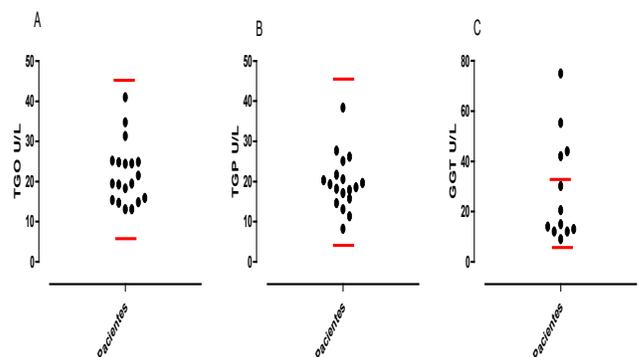
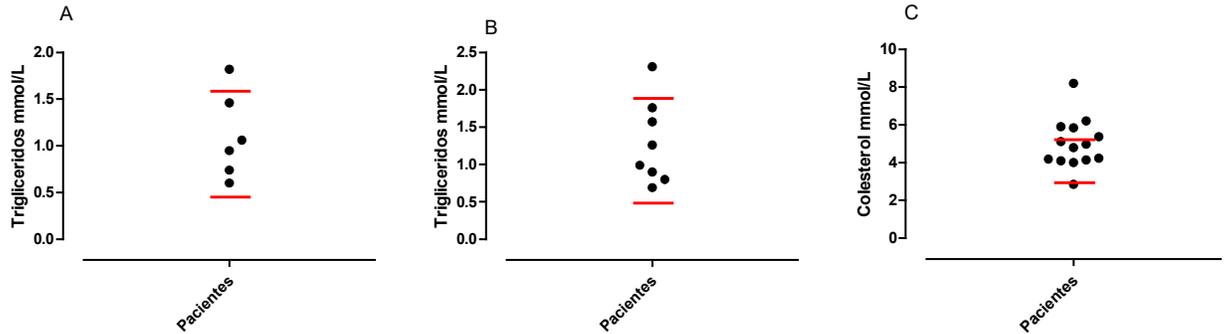


Figura 3. Valores individuales de triglicéridos y colesterol de pacientes con epilepsia farmacorresistente y rango comprendido entre el valor máximo y el mínimo de los valores de referencia (líneas horizontales). A: Triglicéridos, sexo femenino, n=6. B: Triglicéridos, sexo masculino, n=8. C: Colesterol, n=14.

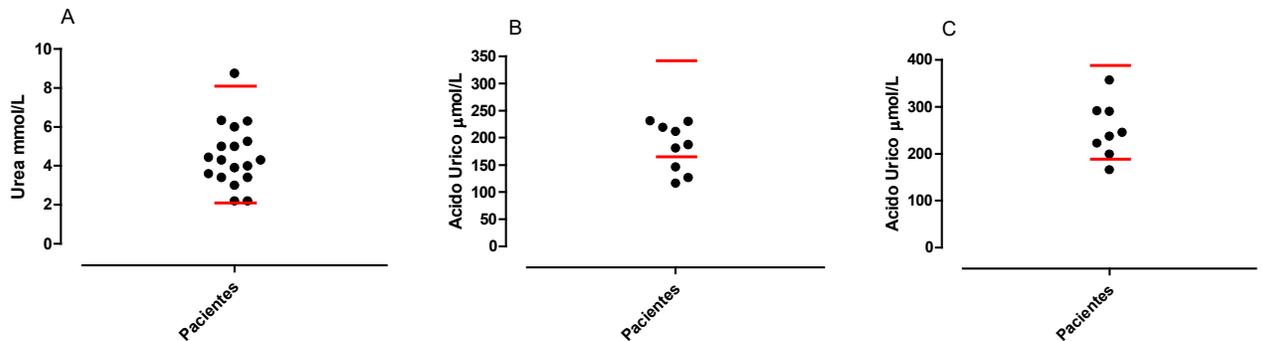


mostraron cifras de colesterol fuera del rango de referencia; cuatro pacientes tenían concentraciones elevadas. Solo dos pacientes uno femenino y uno masculino mostraron valores de triglicéridos fuera del rango de referencia.

La creatinina mostró valores dentro del rango fisiológico normal para todos los pacientes. En la figura 4 se muestran

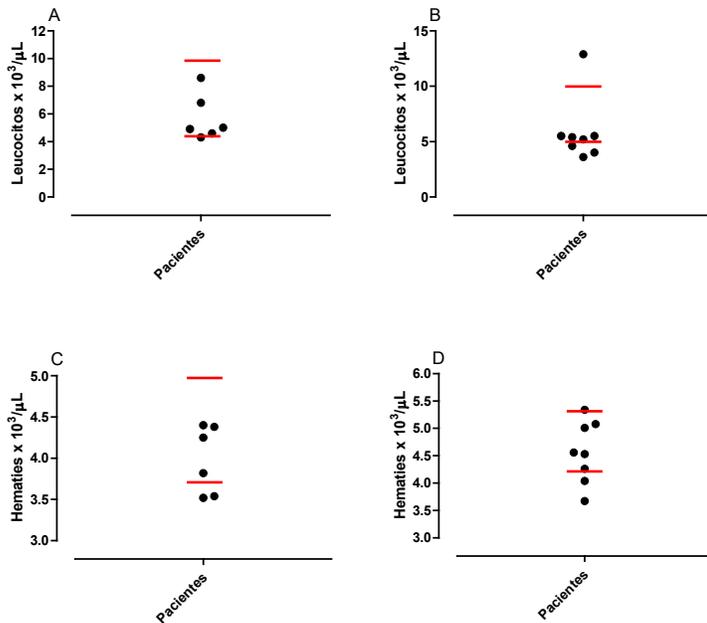
los valores individuales de las concentraciones de Urea y Ácido Úrico. Solo un paciente presentó cifras aumentadas de Urea, mientras que en tres pacientes femeninas y un masculino se detectaron cifras disminuidas de Ácido Úrico. Parámetros

Figura 5. Variables hematológicas. Valores individuales de leucocitos y hemáties en pacientes con epilepsia farmacorresistente y rango comprendido entre el valor máximo y el mínimo de los valores de



Parámetros Hematológicos

En relación con estas variables hematológicas los hallazgos fueron diferentes entre sexos (figura 5). Todas las pacientes del sexo femenino (excepto una) mostraron conteos totales de leucocitos dentro del rango de referencia; mientras que dos pacientes mostraron una disminución en el número de hemáties. Por otro lado, los pacientes del sexo masculino mostraron más alteraciones en el conteo leucocitario. De los ocho pacientes evaluados, tres mostraron valores de leucocitos por debajo del rango de referencia y coinciden con que reciben politerapia.



referencia (líneas horizontales rojas). A: Leucocitos, sexo femenino, n=6. B: Leucocitos, sexo masculino, n=8. C: Hematocrito, sexo femenino, n=6. D: Hematocrito, sexo masculino, n=8.

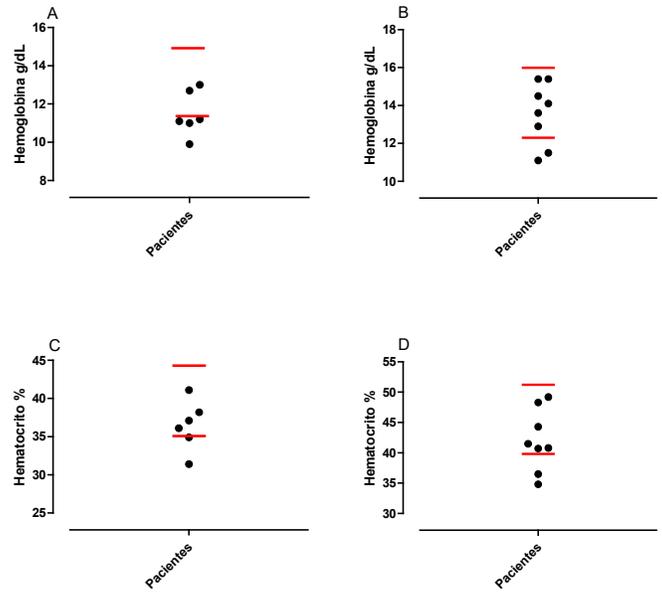


Figura 6. Valores individuales de hemoglobina y hematocrito en pacientes con epilepsia farmacorresistente y rango comprendido entre el valor máximo y el mínimo de los valores de referencia (líneas horizontales rojas). A: Hemoglobina, sexo femenino, n=6. B: Hemoglobina, sexo masculino, n=8. C: Hematocrito, sexo femenino, n=6. D: Hematocrito, sexo masculino, n=8.

De acuerdo a los valores de referencia seis pacientes (cuatro mujeres y dos hombres) mostraron valores de Hemoglobina bajos; mientras que cuatro (dos mujeres y dos hombres) presentaron Hematocritos disminuidos. En la mayoría de los pacientes es posible observar una correspondencia entre los valores de Hematocrito-Hemoglobina, lo que se corresponde con las características de estas variables (figura 6).

Correlación de la CBZ con variables de Química Sanguínea y Hematológicas

Las concentraciones séricas de CBZ solo mostraron correlación significativa, desde el punto de vista estadístico, con los valores de GGT en suero ($r=0.7154$, $**p\leq 0.008$).

Correlación con Variables Clínicas de los Parámetros de Química Sanguínea y Hematológicas

Los parámetros de química sanguínea y hematológicos fueron correlacionados con dos variables clínicas: Número de crisis por mes y el número de FAE (condición de mono o politerapia).

De las variables de química sanguínea, el número de crisis por mes solo se correlacionó con la urea ($r=0.6549$, $**p\leq 0.005$). Mientras que de las variables hematológicas la relación fue evidente para los leucocitos del sexo femenino ($r=0.8502$, $*p\leq 0.032$).

La condición de tratamiento de los pacientes con monoterapia o politerapia, fue la variable clínica que más correlaciones mostró con los parámetros hematológicos estudiados en el sexo masculino. Esta variable se correlacionó de manera significativa con las

concentraciones de Ácido Úrico ($r= 0.8742$, $***p\leq 0.0009$) y con todas las variables hematológicas relacionadas con los Hematocitos en los pacientes del sexo masculino: conteo global de hematocitos ($r= 0.7265$, $*p\leq 0.041$), Hematocrito ($r= 0.7612$, $*p\leq 0.0283$) y Hemoglobina ($r= 0.7563$, $*p\leq 0.029$).

DISCUSIÓN:

Las concentraciones séricas de CBZ no solo dependen de la dosis administrada del medicamento, factores dependientes del metabolismo individual, del funcionamiento del sistema digestivo, alimentos ingeridos en la dieta, otra medicación, etc, pueden estar influenciando en el valor cuantificado a nivel sérico.(7)

Al tomar como referencia el trabajo de Brahmi N y cols, el 42.11 % de los pacientes estudiados se correspondieron con valores de concentración de CBZ en rango de toxicidad ligera.(17)

Estos resultados confirman la importancia de la dosificación de CBZ sérica en el seguimiento de los pacientes, en especial si tenemos que las dosis de CBZ estaban dentro del rango terapéutico y a pesar de esto se detectaron concentraciones fuera del rango normal.

En la EFR no se ha demostrado el mecanismo real de la no respuesta a los fármacos como la CBZ. Se ha postulado que existe una penetración restringida del fármaco al parénquima cerebral con la consiguiente reducción de la concentración del mismo en los sitios blanco. Se plantea que este hecho está en estrecha relación con la alta expresión de las proteínas asociadas a la resistencia a múltiples drogas como es el caso de la glicoproteína P.(19)

Es ampliamente reconocido que los niveles séricos de los FAE en general pueden cambiar significativamente por la administración simultánea de otros fármacos, que pueden dar lugar a interacciones farmacocinéticas. (20) Se describe como mecanismo causal de estas interacciones la inducción enzimática por los propios fármacos antiepilépticos (FB, FN, CBZ, primidona) y por el etanol. El resultado suele ser la disminución del nivel sérico del antiepiléptico, que obliga a emplear dosis mayores para mantener los niveles séricos y la eficacia. (21, 22)

Al analizar de forma individual los pacientes con concentraciones de CBZ por encima del rango de referencia pudimos apreciar que la mayoría (6 de 8 pacientes con toxicidad ligera de CBZ) estaban en régimen de politerapia y de ellos cinco coincidían con que tomaban LMG. De estos últimos cinco, tres estaban co-medicados con clonazepam. Se reporta que la CBZ interactúa con el clonazepam disminuyendo los niveles en sangre de este último, (23) sin embargo nuestro estudio no determinó concentraciones de clonazepam, aspecto que podría ser objetivo de estudios posteriores.

Por otro lado, se conoce que la LMG al interactuar con otros FAE como la CBZ potencia la toxicidad de esta. (24) Dado que el metabolismo de la CBZ se produce a través de la isoenzima CYP3A4, los inhibidores de dicha enzima aumentan sus niveles plasmáticos, como es el caso de los inhibidores de la recaptación de serotonina, por ejemplo, algunos antidepresivos. (25) Es significativo tener en cuenta que entre las comorbilidades psiquiátricas descritas para la EFR se encuentra la depresión, (26) lo que hace que no descartemos la posibilidad de que el incremento sérico de CBZ, en un porcentaje de nuestros pacientes, se deba a la medicación antidepresiva.

La hepatotoxicidad se ha observado en pacientes que toman CBZ, pero generalmente se asocia con el inicio de la terapia. Con frecuencia ocurre entre la tercera y cuarta semana de iniciado el tratamiento y es independiente de los niveles séricos de CBZ. (27) Este fármaco se metaboliza y elimina por el hígado. Diversos autores refieren que entre el 25 y el 61 % de los pacientes que toman CBZ tienen una elevación transitoria de los niveles de enzimas hepáticas, aunque raramente, se producen complicaciones graves como ictericia colestásica o hepatitis tóxica metabólica. (28, 29) En nuestro caso los pacientes tienen un tiempo de evolución de las crisis alto y de igual forma elevado tiempo de medicación. A pesar de esto se detectaron niveles de toxicidad ligera por CBZ y los mismos en general coinciden con aquellos pacientes que tienen tiempos largos de evolución y régimen de politerapia. En este estudio, se encontraron concentraciones aumentadas de GGT en pacientes con altos niveles de CBZ y un tiempo de duración de la epilepsia entre 18 y 39 años. La elevación de la GGT posiblemente esté en relación con largos períodos de medicación con este fármaco.

En cuanto a la paciente que mostró valores elevados de triglicéridos (1,82 mmol/L), la misma coincidía con presentar altas concentraciones de colesterol (6,21 mmol/L), aspecto que nos lleva a considerar la posible presencia de algún tipo de comorbilidad en este caso.

Durante el tratamiento crónico con CBZ, los pacientes pueden desarrollar efectos adversos metabólicos y endocrinos que incluyen anomalías lipídicas, sobrepeso y obesidad, hiperuricemia, hipotiroidismo subclínico, entre otras. (7) Existen varios reportes en la literatura donde se vincula el tratamiento con CBZ como un factor de riesgo para la ocurrencia de un grupo de fallos metabólicos como intolerancia a la glucosa, dislipidemia, obesidad, hipertensión. (30, 31)

La Urea y el Ácido Úrico son variables metabólicas estrechamente relacionadas con el funcionamiento renal. Nuestros resultados coinciden con los reportes de la presencia de una disminución de las concentraciones de Ácido Úrico en pacientes con EFR. (32) Se ha descrito, por varios autores, alteraciones del mecanismo redox en pacientes con EFR, en particular se ha comprobado un aumento del daño a los lípidos y proteínas, un aumento de los oxidantes y una disminución de los antioxidantes como el Ácido Úrico. (32, 33) Coincidentemente los pacientes con concentraciones por debajo del rango fisiológico normal para el ácido úrico reciben politerapia. Esta condición constituye un tema de investigación recurrente, en la actualidad, en relación con los mecanismos fisiopatológicos que operan en la EFR. (32, 33)

Las anomalías en parámetros hematológicos se asocian frecuentemente con las reacciones adversas a la CBZ. (10, 34) En este sentido, los principales reportes sobre las cifras de leucocitos afirman que los cambios en ellas suelen producirse en los primeros 3 meses del tratamiento. Los pacientes pueden desarrollar leucopenia clínicamente irrelevante, aunque se ha observado que cerca de un 2 % de pacientes presentan leucopenia persistente. (35) Teniendo en cuenta nuestros resultados y los de la literatura revisada, es necesario estudiar la función hematológica antes de iniciar el tratamiento y realizar controles posteriores. Cuando se detecten niveles bajos o cambios, será necesaria una monitorización más estrecha.

Nuestros resultados solo evidencian una correlación significativa entre los valores de GGT y la concentración de CBZ sérica. Las concentraciones de GGT circulante está influenciada por factores genéticos y ambientales. Se conoce además que la actividad de la GGT es inducible por fármacos y que sus niveles pueden aumentar debido a medicamentos, entre los que está la CBZ. (36) El aumento de la actividad de GGT en un número de pacientes con EFR, pudiera considerarse como un marcador de insuficiencia antioxidante y aumento de los niveles oxidativos. (37) Nuestro grupo de trabajo reportó con anterioridad niveles aumentados de glutatión en pacientes con EFR antes de ser sometidos a tratamiento quirúrgico. (32) Integrando estos resultados podemos

afirmar que las concentraciones altas de GGT están en estrecha relación con la presencia del desbalance redox encontrado en los pacientes con EFR. Los aumentos en la actividad de GGT pueden ser una respuesta al estrés oxidativo.(38)

Los parámetros de química sanguínea y hematológicos fueron correlacionados con el número de crisis por mes y el número de FAE. En nuestra casuística existió correlación con el número de crisis por mes con los leucocitos y con la urea, mientras que el número de FAE se correlacionó con el Ácido Úrico y variables hematológicas relacionadas con los Hematíes en pacientes del sexo masculino. Resultó llamativo que la paciente que reportaba mayor número de crisis al mes se correspondió con ser la de mayor número de leucocitos. Está reportado que los pacientes con un número incrementado de crisis presentan un incremento significativo en las concentraciones de interleucinas pro-inflamatorias.(39)

Según Wang F y cols. el trastorno del ciclo de la urea puede conducir a una esclerosis temporal mesial que condiciona una mayor susceptibilidad de los pacientes a las crisis, independientemente de su estado metabólico. (40) Nuestros resultados muestran una asociación de las concentraciones de urea con el número de crisis por mes, lo que reafirma el planteamiento de Wang F y cols.(40)

La terapia con FAE a largo plazo se ha asociado con consecuencias metabólicas que conducen a un aumento del riesgo de otras enfermedades en pacientes con epilepsia. Mientras que estudios publicados anteriormente mostraron resultados contradictorios sobre los niveles de parámetros hematológicos.(41) Desafortunadamente

muchos pacientes no responden a un solo FAE. Se han realizado varios estudios que indican la superioridad de la combinación de FAE sobre la monoterapia.(42, 43, 44) Aunque la necesidad de una combinación de FAE en el tratamiento de la epilepsia está bien justificada, el aumento asociado en los efectos adversos, no es despreciable. Los resultados expuesto en este trabajo avalan la necesidad de realizar un monitoreo de los FAE en lo pacientes con EFR que están bajo politerapia así como de variables como la GGT y las hematológicas.

CONCLUSIÓN:

En los pacientes con EFR es importante el monitoreo de los valores de CBZ en sangre. La presencia de toxicidad ligera de este fármaco está estrechamente relacionada con la politerapia, siendo, en esta casuística, la LMG el fármaco con mayor posibilidad de interacción. Por otro lado, los valores séricos de CBZ por encima del rango normal coinciden con las concentraciones elevadas de GGT. Los hallazgos de conteos de leucocitos sustentan la participación de la respuesta inmune alterada en estos pacientes y el compromiso inflamatorio que los mismos tienen.

AGRADECIMIENTOS:

A Mercedes Collazo, Sol Cabrera, Ceida Aguiar, por su contribución en la búsqueda de los resultados de laboratorio clínico, A Caridad Esquijarosa, Evelyn Díaz Villa y Naomi Hastie Ramírez por su apoyo en el trabajo con las historias clínicas de los pacientes a la Dra Judith González por su apoyo en la revisión de los casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Engel J. What can we do for people with drug-resistant epilepsy?: The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology*. 2016;87(23):2483-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003407>
2. Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Frontiers in neurology*. 2017;8:301. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00301>
3. Morales Chacón L, García Maeso I, Baez Martin M, Bender del Busto J, García Navarro M, Quintanal Cordero N, et al. Long-Term Electroclinical and Employment Follow up in Temporal Lobe Epilepsy Surgery. A Cuban Comprehensive Epilepsy Surgery Program. *Behavioral Sciences*. 2018;8(2):19. <https://doi.org/10.3390/bs8020019>
4. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2:S42-52. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01523.x>
5. Aldenkamp AP, Weber B, Overweg-Plandsoen WC, Reijs R, van Mil S. Educational underachievement in children with epilepsy: a model to predict the effects of epilepsy on educational achievement. *Journal of child neurology*. 2005;20(3):175-80. <https://doi.org/10.1177/08830738050200030101>
6. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Current opinion in neurology*. 2010;23(2):164-9. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833735e7
7. Hadzagic-Catibusic F, Hasanbegovic E, Melunovic M, Zubcevic S, Uzicanin S. Effects of Carbamazepine and Valproate on Serum Aspartate Aminotransferase, Alanine Aminotransferase and Gamma - Glutamyltransferase in Children. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2017;71(4):239-42. doi: 10.5455/medarh.2017.71.239-242
8. García MP, Serrano J, Fernandez-Villalba E, Briz E, Gómez I. Review of carbamazepine-induced toxicity cases at a general hospital over a period of 5 years. *Farmacia Hospitalaria*. 2002;25:332-7.
9. Talaat FM, Kamel T, Rabah AM, Ahmed SM, El-Jaafary SI, Abdelaziz GH. Epilepsy and antiepileptic drugs: risk factors for atherosclerosis. *IntJNeurosci*. 2015;125(7):507-11. <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.949704>

10. Leis K, Mazur E, Szyperski P, Aleksiewicz T, Jamrózek T, Lipa K, et al. Carbamazepine-hematologic effects of the use. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018;8(8):51-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1296993>
11. Çağ İ, Altun Y, Altunışık E. Do antiepileptic drugs have any effect on Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratio? *Medical Science and Discovery*. 2019;6(4):76-81. <http://dx.doi.org/10.17546/msd.533504>
12. Aliyu H, Ayo J, Ambali S, Kawu M, Aluwong T. Hematobiochemical Alterations Induced by Carbamazepine and Phenytoin: Mini Review. *Biochem Pharmacol (Los Angel)*. 2016;5(219):2167-0501.1000219. DOI: 10.4172/2167-0501.1000219
13. SNI SO, Mazlam N, Kallarakal T. Evaluation of Carbamazepine Pharmacotherapy In Patients With Trigeminal Neuralgia. *Annals of Dentistry University of Malaya*. 2016;23(2):20-7. <https://doi.org/10.22452/adum.vol23no2.3>
14. Portelles T, Saday S, Gravier Hernández R, Gil del Valle L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. *Horizonte sanitario*. 2019;18(1):7-15. <http://dx.doi.org/10.19136/hs.a18n1.2514>
15. Jiménez López G, García Fariñas A, Gálvez González AM, Alfonso Orta I, Lara Bastanzuri MC, Barbado DMC. Medicamentos notificados como productores de reacciones adversas graves en Cuba en un período de diez años. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2014;40(4):263-75. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=53789>
16. Alpízar Olivares Y, del Valle Pérez LO, Macías Abraham C, Esquivel Suárez I, Rodríguez Amado J, Marsán Suárez V. Estudio de las reacciones medicamentosas por hipersensibilidad retardada mediante la proliferación linfoblástica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 1999;15(3):197-203. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02891999000300005
17. Brahmi N, Kourachi N, Abderrazek H, Thabet H, Amamou M. Clinical experience with carbamazepine overdose: relationship between serum concentration and neurological severity. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2008;28(2):241-3. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181674608
18. Acikgoz M, Paksu MS, Guzel A, Alacam A, Alacam F. Severe Carbamazepine Intoxication in Children: Analysis of a 40-Case Series. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2016;22:4729-35. doi: 10.12659/MSM.898899
19. Wang G-X, Wang D-W, Liu Y, Ma Y-H. Intractable epilepsy and the P-glycoprotein hypothesis. *International Journal of Neuroscience*. 2016;126(5):385-92. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1038710>
20. French JA, Gidal BE. Antiepileptic drug interactions. *Epilepsia*. 2000;41:S30-S6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb02944.x>
21. Lopez González R. *Epilepsia, tratamiento farmacológico y su monitoreo*. *Revista Cúpula*. 2016;30(2):44-53. <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v30n2/art04.pdf>
22. Umarje S, Diwan A, Raut A. Suspected hepatotoxicity and thrombocytopenia: Sodium valproate and carbamazepine. *CHRISMED Journal of Health and Research*. 2018;5(1):57. DOI: 10.4103/cjhr.cjhr_87_17
23. Ren T, Xiao M, Yang M, Zhao J, Zhang Y, Hu M, et al. Reduced Systemic and Brain Exposure with Inhibited Liver Metabolism of Carbamazepine After Its Long-Term Combination Treatment with Piperine for Epilepsy Control in Rats. *The AAPS journal*. 2019;21(5):90. <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-019-0357-3>
24. Pereira LR, Velasco TR, Ceiki-Sakamoto A, de Carvalho D. [Evaluation of the drug interaction between carbamazepine and lamotrigine in the treatment of refractory epilepsy patients]. *Revista de neurologia*. 2006;43(2):74-7. <https://europemc.org/article/med/16838253>
25. Sanchez-Romero A, Mayordomo-Aranda A, Garcia-Delgado R, Duran-Quintana JA. Probable interaction between trazodone and carbamazepine. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(4):158-9.
26. Bender del Busto JE, Hernandez Toledo L. Considerations in the treatment of the patient with epilepsy. A review article. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2017;16(6):1059-72. scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2017000600008&script=sci_arttext&tlng=en
27. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 2006;15(3):156-64. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.12.009>
28. Benedetti MS, Whomsley R, Baltés E, Tonner F. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *European journal of clinical pharmacology*. 2005;61(12):863-72. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-005-0056-0>
29. Čepelak I, Grubišić TŽ, Mandušić A, Rekić B, Leniček J. Valproate and carbamazepine comedication changes hepatic enzyme activities in sera of epileptic children. *Clinica chimica acta*. 1998;276(2):121-7. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(98\)00094-1](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(98)00094-1)
30. Svalheim S, Luef G, Rauchenzauner M, Mørkrid L, Gjerstad L, Taubøll E. Cardiovascular risk factors in epilepsy patients taking levetiracetam, carbamazepine or lamotrigine. *Acta neurologica Scandinavica*. 2010;122:30-3. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01372.x>
31. Consoli D, Bosco D, Postorino P, Galati F, Plastino M, Perticoni G, et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpIC Project). *Cerebrovascular diseases*. 2012;34(4):282-9. <https://doi.org/10.1159/000342669>

32. Lorigados Pedre L, Gallardo J, Morales Chacón L, Vega García A, Flores-Mendoza M, Neri-Gómez T, et al. Oxidative stress in patients with drug resistant partial complex seizure. *Behavioral Sciences*. 2018;8(6):59. <https://doi.org/10.3390/bs8060059>
33. Pedre LL, Hung MLD, Gallardo J, Chacón LMM, Díaz BOE, Fraguera MEG, et al. Neuroinflamación y estrés oxidativo en pacientes con crisis focales complejas farmacorresistentes. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*. 2016;6(1):14-5. <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/217>
34. Abate MV, Stocco G, Devescovi R, Carrozzi M, Pierobon C, Valencic E, et al. Carbamazepine-induced thrombocytopenic purpura in a child: Insights from a genomic analysis. 2016;59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmed.2016.05.001>
35. Hómez AC, Jiménez M, Luna JR, Salazar JG, Peña JA. Trastornos hematológicos en pacientes tratados con carbamazepina, que acuden al Instituto Hospital Autónomo Universitario de Los Andes Mérida-Venezuela. *Rev Fac Farm(Merida)*. 2004:22-6.
36. Ndrepepa G, Braun S, Schunkert H, Laugwitz K-L, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and prognosis in patients with coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2016;452:155-60. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.11.013>
37. Hussein R, Nie X, Northwood D. An investigation of ceramic coating growth mechanisms in plasma electrolytic oxidation (PEO) processing. *Electrochimica Acta*. 2013;112:111-9. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.08.137>
38. Brodie MJ, Zuberi SM, Scheffer IE, Fisher RS. The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2018;20(2):77-87. <https://doi.org/10.1684/epd.2018.0957>
39. Lorigados Pedre L, Morales Chacón L, Pavón Fuentes N, Robinson Agramonte M, Serrano Sánchez T, Cruz-Xenes R, et al. Follow-up of peripheral IL-1 β and IL-6 and relation with apoptotic death in drug-resistant temporal lobe epilepsy patients submitted to surgery. *Behavioral Sciences*. 2018;8(2):21. <https://doi.org/10.3390/bs8020021>
40. Wang FS, Goh DLM, Ong HT. Urea cycle disorder presenting as bilateral mesial temporal sclerosis - an unusual cause of seizures: a case report and review of the literature. *Journal of medical case reports*. 2018;12(1):208. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1750-8>
41. Joshi R, Tripathi M, Gupta P, Gulati S, Gupta YK. Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: Monotherapy versus polytherapy. *The Indian journal of medical research*. 2017;145(3):317-26. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_710_15
42. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert review of neurotherapeutics*. 2006;6(3):397-406. <https://doi.org/10.1586/14737175.6.3.397>
43. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *The Lancet*. 2007;370(9582):185-91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61092-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61092-7)
44. Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology*. 2012;79(13):1384-91. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c1b55>

Hepatic and hematological toxicity of carbamazepine in drug-resistant epilepsy and its relationship with clinical variables

SUMMARY

Objective: to analyze the toxicity of carbamazepine (CBZ) in patients with EFR by evaluating the serum concentrations of this drug, as well as to measure blood chemistry and hematological variables and their relationship with clinical parameters such as: number of antiepileptic drugs, time of evolution and number of crises.

Methodical: 19 patients with EFR were studied. The concentration of CBZ was measured by high-performance liquid chromatography and by enzymatic and colorimetric method the hematological and blood chemistry variables, respectively.

Results: 42.11% of the patients showed slight toxicity to CBZ. There is a positive correlation between CBZ and gamma glutamyl transferase (GGT). There was a correlation between the evolution time and the leukocyte count ($p \leq 0.03$) in the female sex. In males, the number of drugs was positively correlated with uric acid ($p \leq 0.0009$), red cell count ($p \leq 0.04$), hemoglobin ($p \leq 0.02$) and hematocrit ($p \leq 0.02$).

Conclusions: These data support the presence of mild toxicity due to CBZ related to liver damage in a percentage of patients with EFR, which makes pharmacological monitoring important and necessary. New evidence is provided of the relationship between clinical variables, blood chemistry and hematological parameters in these patients.

Words key: drug-resistant epilepsy, carbamazepine, hepatotoxicity

Dirección para la correspondencia: Lourdes del Carmen Lorigados Pedre

Correo electrónico: lourdesl@neuro.ciren.cu