

Trastornos hematológicos en pacientes tratados con carbamazepina, que acuden al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

ANA CAROL HÓMEZ, MARY JIMÉNEZ, JOSÉ RAFAEL LUNA*,
JOSÉ GREGORIO SALAZAR

* *Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. e-mail: lunajr@ula.ve*

RESUMEN

La carbamazepina es un fármaco antiepiléptico sobre el cual se han publicado trabajos en donde se indican alteraciones hematológicas. Además, estas alteraciones pueden estar asociadas a factores de idiosincrasia; debido a esto, en este trabajo se estudiaron 48 pacientes que acuden a realizarse los niveles terapéuticos de la carbamazepina, en el Laboratorio de Toxicología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) de la Ciudad de Mérida, Venezuela. A los pacientes, se les determinaron diferentes parámetros hematológicos los cuales se asociaron con la dosis, tiempo de tratamiento, sexo, peso y estatura. Como resultado se observaron cambios hematológicos entre los cuales se destacan una alteración en los índices hematimétricos, y, una leucopenia tardía en pacientes con 108 a 312 meses de tratamiento. Sin embargo, se sugiere realizar estudios similares utilizando pacientes controles que permitan determinar mediante análisis epidemiológicos, la fuerza de asociación epidemiológica entre las variables estudiadas.

ABSTRACT

Carbamazepine has anticonvulsant properties which have been found useful in the treatment of epilepsias. However, a number of investigators found several hematologic alterations in using this drug, but, it could be also related to idiosyncratic factors. Therefore, in this study we proceeded to study some patients (n=48) who used to request carbamazepine monitority in the laboratory of toxicology of Autonomous Institute-University Hospital of Los Andes, Mérida-Venezuela. Several hematologic parameters were determined to the patients. As reported frequently, alterations of hematimetric indices were observed. Late leukopenia was observed in patients with long treatment (108-132

months). It is, therefore, important that carbamazepina should be carefully and close clinical and frequent laboratory supervision should be maintained throughout treatment in order to detect as early as possible signs and symptoms of a possible blood dyscrasia. From this point of view it is necessary to establish statistical parameters of comparison with those obtained of patients who do not consume this medicine. These studies would allow establish significant levels related to the force of epidemiological associations.

PALABRAS CLAVE

Carbamazepina, reacciones adversas, alteraciones hematológicas, leucopenia.

INTRODUCCIÓN

Comercialmente la carbamazepina es conocida como Tegretol y Tanfedín, entre otros; su nombre químico es 5H-Dibenz[b₁f]azepine-5-carboxamide siendo un derivado tricíclico del iminostilbeno (Figura 1)(Moffat, 1986; INTERCON 2000-2001).

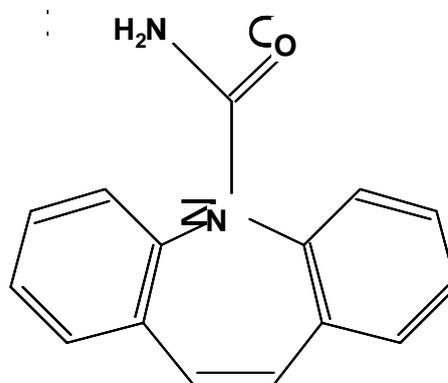


Figura 1. Estructura química de la carbamazepina⁽⁵⁾

La carbamazepina posee un espectro anticonvulsivante semejante al de la fenitoina, aunque se considera el fármaco de elección en crisis parciales con sintomatología compleja y, es utilizada para el tratamiento de epilepsias, crisis tónico clónicas generalizadas, psicomotoras y formas mixtas, neuralgia del trigémino, neuralgia glossofaríngea, manía y proclaxis de la enfermedad maniaco-depresiva, síndrome de abstinencia alcohólica, neuropatía diabética dolorosa, entre otras (Toro, 2000; Hardman et al, 1996).

La farmacocinética de la carbamazepina depende de su poca solubilidad, y la inducción enzimática que provoca, lo cual aumenta su propio metabolismo. Desde su administración oral, la absorción de la carbamazepina es lenta y variable pero se absorbe casi completamente en el tracto gastrointestinal; se distribuye rápidamente en los tejidos, principalmente al líquido cefalorraquídeo y al sistema nervioso central, también al hígado, corazón y pulmones; su fijación a las proteínas plasmáticas es de 76% en adultos y 55 a 59 % en niños. Se metaboliza en el hígado produciendo inducción enzimática, originando la disminución de la concentración de otras drogas metabolizadas por el citocromo P450, ello hace que su vida media pueda disminuir o variar ostensiblemente y se requiera un aumento de la dosis entre las primeras 2 a 8 semanas de tratamiento. (Hardman et al, 1996).

Existen ciertos efectos secundarios reportados debido al tratamiento con carbamazepina, algunos de estos efectos tienen que ver, con el desarrollo de cierta tolerancia a los efectos neurotóxicos de la carbamazepina, y estos se pueden volver mínimos mediante el incremento gradual del régimen de dosificación o ajuste de la dosis de sostén. Por otra parte, se pueden presentar diversas anomalías hepáticas o pancreáticas durante el tratamiento, con un incremento transitorio de las enzimas hepáticas en plasma en 5 a 10 % de los pacientes. Además, sobrevienen alteraciones hematológicas, manifestadas por una trombocitopenia transitoria y leucopenia transitoria en casi 10% de los enfermos durante el inicio de la terapia, y, suele resolverse dentro de los cuatro primeros meses de administración sostenida, se ha observado también, cerca de un 2% de los pacientes presentan leucopenia persistente (Hardman et al, 1996; Kamini et al 1990; Toro, 2001; Brewerton, 1996; Asmark et al, 1990; Soraya et al, 2003; Calvos et al, 1998).

Por otro lado, debido a que en la mayoría de los casos reportados, existen otros factores asociados que dificultan establecer una relación causal, no se ha comprobado o demostrado el concepto actual de anemia aplásica, pero se estima que esta podría ser una complicación frecuente durante el tratamiento prolongado con carbamazepina. Sin embargo, la

incidencia de los efectos colaterales se asocian con una disminución de eritrocitos, leucocitos y plaquetas (Hardman et al, 1996; Kamini et al 1990; Calvos et al, 1998; Gómez et al, 2000; Mizoguchi et al, 1998; Yabuta et al, 1993; De Los Santos, 2001; Hizogochi et al, 1992; Myelyca et al, 1997; Bertoline, 1990; De Marco et al, 1986). También, se ha estudiado la relación de la carbamazepina con los índices hematimétricos, encontrándose macrocitosis, aunque con un volumen corpuscular medio (VCM) no mayor de 96 (Del Laportes et al, 1982).

En virtud, que los efectos hematológicos están asociados a un factor de idiosincrasia (Toro, 2001), se propone estudiar la posibilidad de aparición de alteraciones hematológicas, en pacientes que asisten al Laboratorio de Toxicología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA) Mérida, Venezuela, con la finalidad de realizarse un monitoreo terapéutico de la carbamazepina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población a estudiar: Pacientes que asisten al Laboratorio de Toxicología del IAHULA ubicado en la ciudad de Mérida, Estado Mérida, con el objeto de realizarse niveles terapéuticos de la carbamazepina. A los mismos se les llenó una encuesta donde se recabaron datos como sexo, edad, peso, inicio del tratamiento, dosis, enfermedades padecidas, entre otros. De esta población se seleccionó una muestra constituida por los primeros 48 pacientes que procesaron su solicitud de determinación de los niveles de carbamazepina.

Muestra biológica: como muestra biológica se utilizó sangre total recogida en tubos vacutainers con EDTA como anticoagulante. Las mismas se procesaron inmediatamente después de colectadas.

Análisis realizados: hemoglobina, hematocrito, cuenta de rojos, cuenta de blancos, recuento diferencial, plaquetas e índices hematimétricos - volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)- se determinaron de manera automatizada en el equipo ABX micro 60, los valores de referencia se presentan en la tabla 1 (Rene et al, 2000).

Tabla 1. Valores de referencia de los parámetros Hematológicos (Rene et al, 2000).

Parámetros	ABX 60-OT
Glóbulos rojos ($10^6/mm^3$)	3.5-10.0
Glóbulos blancos ($10^3/mm^3$)	3.80-5.80
Linfocitos (%)	17-48
Granulocitos (%)	43-76
Monocitos (%)	4-10
Hemoglobina (g/dl)	11-16.5
Hematocrito (%)	35-50
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	150-390
VCM ¹ (μm^3)	80-97
HCM ² (pg)	26.5-33.5
HCMC ³ (g/dl)	31.5-35.0

1. VCM: Volumen Corpuscular Medio
2. HCM: Hemoglobina Corpuscular Media
3. HCMC: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media

Diseño estadístico para el análisis de los resultados: los resultados se evaluarán utilizando el software estadístico SPSS. A las variables, se le determinó la media y la desviación estándar y su relación con variables como: dosis, tiempo, género, peso, estatura; así como la prueba de homogeneidad de varianzas entre grupos definidos (SPSS, 1999; Montgomery et al, 1996).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se investigaron un número de 48 pacientes (n=48) bajo tratamiento con carbamazepina. Una vez recolectadas y analizadas las muestras biológicas, se encontró un grupo de pacientes con los índices hematimétricos VCM, HCM y CHCM por encima de los valores de referencia reportados en la tabla 1, estos valores, representan un 22.91% (11 pacientes), 12.50% (6 pacientes) y 10.41% (5 pacientes) respectivamente del total de pacientes estudiados, tabla 2. De acuerdo a esto, y para analizar las causas que inciden en la alteración de estas variables, se estudio mediante una prueba de homogeneidad de varianzas la relación entre las variables: dosis administrada, tiempo de tratamiento, género, peso y estatura con las variables hematológicas estudiadas, tabla 3. En esta tabla, se muestra que el VCM y HCM se ven afectados por el sexo, además, se encontró que de los 11 casos reportados como alterados para el VCM, 9 se corresponden al sexo femenino, y de los 6 casos reportados para el HCM, todos se corresponden al sexo femenino. De acuerdo a lo anterior, la aparición

de valores de VCM elevados, podrían estar indicando la aparición de macrocitosis; por otra parte, el valor de HCM por encima del valor de referencia origina un concepto errado de anemia hiperocrómica debido a que la hemoglobina está a saturación en el eritrocito normal (Pérez, 1995). Resultados similares fueron encontrados por Del Laporte, 1982, en un grupo de 33 pacientes que tomaban carbamazepina. En la tabla 2, se aprecia que un 10.41% (5 pacientes) presentaron alteraciones del CHCM.

Tabla 2. Frecuencia absoluta y relativa en la aparición de los parámetros hematológicos alterados. n=48 (100%) pacientes estudiados.

Parámetros Estudiados	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa (%)
Glóbulos rojos	0	0.00
Glóbulos blancos	4	8.33
Linfocitos	2	4.10
Granulocitos	2	4.10
Monocitos	1	2.08
Hemoglobina	4	8.33
Hematocrito	1	2.08
Plaquetas	1	2.08
VCM ¹	11	22.91
HCM ²	6	12.50
HCMC ³	5	10.41

1. VCM: Volumen Corpuscular Medio
2. HCM: Hemoglobina Corpuscular Media
3. HCMC: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media

Tabla 3. Significancia obtenida en la prueba de homogeneidad de varianzas para cada uno de los parámetros estudiados. Para un $\alpha=0.05$: s=significativo ($p<0,05$) y ns=no significativo ($p>0,05$).

Parámetros Estudiados	Dosis administrada	Meses de tratamiento	Sexo	Peso	Estatura
Glóbulos rojos	ns	ns	s	ns	ns
Glóbulos blancos	s	s	ns	ns	ns
Linfocitos	ns	ns	ns	ns	ns
Granulocitos	ns	ns	ns	ns	ns
Monocitos	ns	ns	ns	ns	ns
Hemoglobina	s	ns	ns	ns	ns
Hematocrito	s	ns	ns	ns	ns
VCM ¹	ns	ns	s	ns	ns
HCM ²	ns	ns	s	ns	ns
HCMC ³	ns	ns	ns	ns	ns

1. VCM: Volumen Corpuscular Medio
2. HCM: Hemoglobina Corpuscular Media
3. HCMC: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media

En los resultados, también se observaron dos pacientes cuyos valores en los índices hematimétricos están por debajo de los valores de referencia indicando una posible microcitosis; estos pacientes son del sexo femenino y con periodos prolongados de tratamiento, entre 108 y 168 meses.

La frecuencia relativa de alteraciones en los leucocitos aparece con un 8.33% (4 pacientes) de los 48 pacientes estudiados, existen reportes semejantes en la literatura, en donde los casos de leucopenia son

poco frecuentes y con un 10% de aparición. Sin embargo, en este trabajo, no se considera como una leucopenia transitoria debido a que los pacientes observados con esta alteración, tienen un período promedio de tratamiento de 132 meses, razón por la cual, pueden ser considerados como casos de leucopenia persistente. Además, la aparición de leucopenia asociada con el tiempo de tratamiento y la dosis se observa estadísticamente significativa, tal como se muestra en la tabla 3. (Hardman et al, 1996; Kamini et al 1990; Toro, 2001).

Otros alteraciones hematológicas, asociadas de manera significativa a la dosis del tratamiento, son la hemoglobina y el hematocrito. Estos trastornos se ven influenciados con dosis por encima de 400 mg/día. Algunos cambios hematológicos menores pueden ser apreciados con los linfocitos, granulocitos y monocitos los cuales no aparecen asociados de manera significativa a otras variables, tabla 2 y tabla 3. Un solo caso de plaquetas disminuidas se observo en un paciente de sexo masculino, el cual viene recibiendo de manera continua y durante 60 meses, una dosis diaria de 400 mg de carbamazepina; en él mismo, los demás valores hematológicos aparecen sin alteración alguna.

CONCLUSIÓN

En los pacientes estudiados, se encontraron alteraciones hematológicas relacionadas al tratamiento con carbamazepina y su asociación con el género, dosis y el tiempo de tratamiento. Por otra parte, es importante destacar que se desconocían los valores de los parámetros hematológicos antes del tratamiento del paciente con carbamazepina. Sin embargo, de acuerdo a la literatura consultada, la frecuencia de alteraciones hematológicas en pacientes bajo tratamiento con carbamazepina no ha sido reportado en la población seleccionada para el estudio. Los resultados encontrados sugieren realizar investigaciones similares con pacientes controles, que permitan determinar mediante un análisis epidemiológico la fuerza de asociación entre las variables estudiadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asmark, H., Wiholm, B. 1990. **Epidemiology of adverse reactions to carbamazepine as seen in spontaneous reporting system.** Acta Neural Scand. 81: 131-140.
2. Bertoline, J. 1990. **Carbamazepine what physicians should know about its hematologic effects.** Posgrad Med. 88 (1): 183-186.
3. Brewerton, T.D. 1996. **Lithium Counteracts.**

Carbamazepine induced leucopenia while increasing its therapeutic effect. Biol Psychiatry Trg. 21: 677-685.

4. Calvos, J., Garcia, F., Hernandez, J., Dugarte, J., Calmuntia, M. 1998. **Anemia aplásica y carbamazepina. Descripción de un caso.** Farm Hosp. 22 (1) 46-48.

5. De los Santos Sánchez, A. 2001. **Uso de eutímicos en psiquiatría infanto-juvenil.** Rev Psiquiatr Psicol. Niño y Adolesc. 2(1): 41-48.

6. De Marco, P., Melchiarri, G. 1986. **Carbamazepine and eosinophilia.** Am Neurol. 20 (2): 274-276.

7. Del Laportes, D., Shorvon, S. 1982. **Chronic toxicity in epileptic patients receiving single-drug treatments.** BMJ. 285: 409-410.

8. Gómez, B., Tejeiro, J. 2000. **Fármacos antiepilépticos y laboratorio: monitorización de niveles plasmáticos y controles bioquímicos y hematológicos periódicos.** Rev Neurol Clin. 1: 326-338.

9. Goraya, J., Verdi, V. 2003. **Carbamazepine-induced immune thrombocytopenia.** Neurol India. 51 (1): 132-133.

10. Hardman, J., Limbird, L., Molinoff, P., Raymond, R., Goodman, A. 1996. **Las bases farmacológicas de la terapéutica.** Editorial Mc Graw-Hil Interamericano. Novena Edición. Vol. I. P. 505-506.

11. Hizogochi, S., Setoyama, M., Higashi, Y., Kanzaki, T. 1992. **Eosinophilic postular folliculitis induced eosinophilic colitis.** Epilepsia. 33 (1): 119-121.

12. INTERCON 2000-2001. **VADEMECUM. Índice terapéutico de consulta.** Novena edición. Caracas, Venezuela. P.396.

13. Kamini, K., Singhal & Sant Kumar. 1990. **Unusual adverse reactions to carbamazepine: areport of 2 cases in India.** Indian J. Pharmac. 22: 110-112.

14. Mizoguchi, S., Setoyama, M., Higashi, Y., Hozumi, H., Kanzaki, T. 1998. **Eosinophilic pustular folliculitis induced by carbamazepine.** J Am Acad Dermatol. 38(4): 641-643.

15. Moffat, A. 1986. **Clarke's isolation and identification of drugs.** The Pharmaceutical Press. London. Second Edition. P. 428-429

16. Montgomery, D., Runger, G. 1996. **Probabilidad y estadística aplicadas a la ingeniería.** Editorial McGraw-Hill. P. 16-31, 625-636.

17. Myelyca, W., Pakasinen, A., Isojarvi, J. 1997. **Basic haematological parameter serum gamma-glutamyl-transferase activity, and erythrocyte folate and serum vitamin B12 levels during carbamazepine and oxcarbamazepine.** Therapy Seizure. 6 (3): 207-211.

18. Pérez, J. 1995. **Hematología.** DISINLEMED, C.A. Tomo I. P. 27-30.

19. Rene, T., Robert, J. 2000. **User Manual Part number: RAB 042 A Ind.E ABX MICROS 60-OT.**

20. SPSS for Windows. 10.0.1. 1999.

21. Toro Martínez, E. 2000. **Tratamiento**

psiquiátrico del trastorno bipolar. ALCMEON, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica. 9(1): 5-36.

22. Toro Martínez, E. 2001. **Bases farmacológicas del uso de nuevas drogas en el trastorno bipolar.** ALCMEON, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica. 10(3): 1-14.

23. Yabuta, K., Ishimoto, k., Niijimas, S., Suzuki, Y., Kaneko, K. 1993. **Carbamazepine-induced thrombocytopenia and leucopenia complicated by Henoch-Scholein purpura Symptoms.** Eur J Pediatr. 152 (9): 769-770.