



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

INFORME DE INVESTIGACIÓN:

“DETERMINACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO Y SU RELACIÓN CON LA HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TERAPIA ANTICONVULSIVANTE QUE ASISTEN AL HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO”

Requisito previo para optar por el Título de Licenciado en Laboratorio Clínico.

Autor: López Navarrete, Ángel Nolberto
Tutor: Dr. MG. Noriega Puga, Vicente Rubén

Ambato – Ecuador
Noviembre 2016

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de Tutor del Trabajo de Investigación sobre el tema: **“DETERMINACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO Y SU RELACIÓN CON LA HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TERAPIA ANTICONVULSIVANTE QUE ASISTEN AL HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO”** de Ángel Nolberto López Navarrete, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que dicho reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del Jurado examinador designado por el H. Consejo Directivo de la Facultad Ciencias de la Salud.

Ambato, Agosto 2016

EL TUTOR

.....

Dr. MG. Noriega Puga, Vicente Rubén

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos en el trabajo de investigación “**DETERMINACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO Y SU RELACIÓN CON LA HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TERAPIA ANTICONVULSIVANTE QUE ASISTEN AL HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO**”, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuesta son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autor de éste trabajo de grado.

Ambato, Agosto 2016

EL AUTOR

.....
López Navarrete, Ángel Nolberto

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de ésta tesis o parte de ella un documento disponible, para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi tesis, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de esta tesis, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Agosto 2016

EL AUTOR

.....

López Navarrete, Ángel Nolberto

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Informe de Investigación, sobre la **“DETERMINACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO Y SU RELACIÓN CON LA HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TERAPIA ANTICONVULSIVANTE QUE ASISTEN AL HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO”** de Ángel Nolberto López Navarrete, de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, Noviembre 2016

Para constancia firman:

.....

PRESIDENTE/A

.....

1er VOCAL

.....

2do VOCAL

DEDICATORIA

Mi esfuerzo y optimismo dedicado a lo largo de mis años de estudios universitarios, son el fruto de todos quienes creyeron en mí.

Este proyecto de Investigación lo dedico a mis padres, por su apoyo incondicional tanto moral como económico y a pesar de los obstáculos que se presentaron para cumplir esta meta deseada, siempre me enseñaron a que una caída no es una derrota sino el principio de una lucha que termina en logros y éxitos, y este es un éxito más en mi vida.

A mis hermanitas Myriam y Yolanda de una manera muy especial; sin su apoyo y esfuerzo esto no sería posible gracias ñañas las amo muchísimo.

A toda mi familia que de cualquier forma supieron hacer llegar sus anhelos de superación y dedicación para llegar a ser un buen profesional.

La dicha de la vida consiste en tener siempre algo que hacer, alguien a quien amar y alguna cosa que esperar.

López Navarrete, Ángel Nolberto

AGRADECIMIENTO

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades, es un verdadero placer utilizar este espacio para ser justo y agradecer a todas aquellas personas que estuvieron en el transcurso de mi vida universitaria apoyándome, les expreso mis más sinceros agradecimientos.

En primer lugar doy infinitamente gracias a Dios por darme su bendición diaria y llenarme de fuerza y valor para seguir adelante y culminar esta etapa de mi vida.

Agradezco también la confianza y el apoyo brindado por parte de mis padres, y también por darme la vida, ellos son quienes sin escatimar su esfuerzo alguno han sacrificado gran parte de la suya, formándome y educándome en el transcurso de mi vida a quienes hoy les doy su recompensa, verme convertido en un profesional a quienes nunca podré pagar con las riquezas más grandes del mundo.

Gracias a mis hermanas por ser siempre mi apoyo diario, mi felicidad, mi alegría, mi sonrisa y mi aliento diario. Gracias también a la Universidad Técnica de Ambato por ser mi segunda casa durante todo este tiempo y darme todas las facilidades y enseñanzas para crecer como persona y ahora como profesional.

Agradezco a mis amigas y compañeros, que formaron parte de mi vida a lo largo de la carrera universitaria manteniendo el compromiso de seguir adelante, gracias por cada palabra dicha, cada consejo dado, cada momento compartido y vivido y sobre todo gracias por estar siempre ahí cuando más uno los necesita brindándome su valiosa amistad y sus conocimientos cuando los necesitaba les agradezco a todos siempre estarán presentes en mi corazón.

López Navarrete, Ángel Nolberto

ÍNDICE DE CONTENIDO

APROBACIÓN DEL TUTOR	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO	iii
DERECHOS DE AUTOR	iv
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR	v
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTO	vii
ÍNDICE DE CONTENIDO	viii
ÍNDICE DE TABLAS GRÁFICAS	x
ÍNDICE DE ANEXOS	xi
ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS	xii
RESUMEN	xiii
SUMARY	xv
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	3
1.1. TEMA DE INVESTIGACIÓN	3
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.2.1 CONTEXTUALIZACIÓN	3
1.2.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	7
1.3 JUSTIFICACIÓN	7
1.4 OBJETIVOS:	8
1.4.1 OBJETIVO GENERAL	8
1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
CAPÍTULO II	9
MARCO TEÓRICO	9
2.1 ESTADO DEL ARTE	9
2.2 FUNDAMENTO TEÓRICO.	19
2.2.1 VARIABLE DEPENDIENTE:	19
2.3 HIPÓTESIS O SUPUESTOS	42
CAPÍTULO III	43
MARCO METODOLÓGICO	43
3.1 NIVEL Y TIPO DE INVESTIGACIÓN.	43
3.1 MODALIDAD DE INVESTIGACIÓN	43

3.1.1 INVESTIGACIÓN DE CAMPO.....	43
3.1.2 INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL Y BLIBLIOGRÁFICA	44
3.1.3 INVESTIGACIÓN DE LABORATORIO	44
3.1.4 INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL	44
3.2.1 DELIMITACIÓN ESPACIAL	44
3.2.2 DELIMITACIÓN TEMPORAL.....	45
3.3 POBLACIÓN.....	45
3.3.1 CRITERIO DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	45
3.3.2 DISEÑO MUESTRAL	46
3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	47
3.4.1 VARIABLE DEPENDIENTE: PERFIL HEPATICO	47
3.4.2 VARIABLE INDEPENDIENTE: HEPATOTOXICIDAD	48
3.5 DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	49
3.5.1 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	49
3.5.2 PRESENTACIÓN DE DATOS.....	50
3.5.3 TOMA DE MUESTRA DE SANGRE	53
3.5.4 EQUIPOS:.....	54
3.5.5 REACTIVOS:	54
3.5.6 DETERMINACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO:	55
3.6.1 PROCESOS DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	69
3.6.2 CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN	69
3.6.3 ARTÍCULOS LEGALES.....	70
DE LOS MEDICAMENTOS	70
CAPÍTULO IV	71
4.1 INTERPETACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	71
4.2 VERIFICACIÓN DE LA HIPÓTESIS.....	83
4.2.1. PLANTEO DE LA HIPÓTESIS:	83
4.2.2. ESTIMADOR ESTADÍSTICO:	83
4.2.3. NIVEL DE SIGNIFICANCIA Y REGLA DE DECISIÓN:	83
4.2.4. CÁLCULO DEL ESTIMADOR ESTADÍSTICO DECOEFICIENTE DE VARIACIÓN	84
CONCLUSIONES	85
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
ANEXOS.....	91

ÍNDICE DE TABLAS GRÁFICAS

Tabla N° 1. PESULTADOS OBTENIDOS DEL PERFIL HEPÁTICO SEGÚN LA EDAD DEL PACIENTE	72
Tabla N° 2 PESULTADOS OBTENIDOS SEGÚN EL SEXO DEL PACIENTE	74
Tabla N° 3 AL TRATAMIENTO QUE RECIBEN LOS PACIENTES CON TERAPIA ANTICONVULSIVANTE.....	75
Tabla N° 4 RESULTADOS NORMALES OBTENIDOS EN EL ESTUDIO.....	76
Tabla N° 5 RESULTADOS ALTERADOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO..	77
Tabla N° 6 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALE BILIRRUBINA TOTAL.....	78
Tabla N° 7 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES BILIRRUBINA DIRECTA.....	79
Tabla N° 8 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES TGO (TRANSAMINASA GLUTÁMICO-OXALACÉTICA).....	80
Tabla N° 9 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES TGP (TRANSAMINASA GLUTÁMICO-PIRÚVICA).....	81
Tabla N° 10 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES TP (TIEMPO DE TROMBINA).....	82
Tabla N° 11 MATRIZ CRUZADA	84

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO EN INVESTIGACIÓN.....	92
ANEXO 2: UTOORIZACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO PARA REALIZAR LAS PRUEBAS DE LABORATORIO.....	93
ANEXO 3: VALORES CUANTITATIVOS DEL PERFIL HEPÁTICO REALIZADOS A 70 PACIENTES.....	94
ANEXO 4: FOTOGRAFÍAS.....	98
ANEXO 5: INSERTOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO.....	102

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA 1 EQUIPOS QUE SE UTILIZARA.....	98
FOTOGRAFÍA 2 REACTIVOS Y CONTROLES.....	98
FOTOGRAFÍA 3 TOMA DE MUESTRAS.....	99
FOTOGRAFÍA 4 PROCESAMIENTO DE MUESTRAS.....	99
FOTOGRAFÍA 5 SEPARACIÓN DE SUERO Y PLASMA.....	100
FOTOGRAFÍA 6 ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS (BT, BD, TGO TGP, TP)	100
FOTOGRAFÍA 7 PROCESAMIENTO Y RESULTADOS DE TP.....	101

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

**“DETERMINACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO Y SU RELACIÓN CON
LA HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TERAPIA
ANTICONVULSIVANTE QUE ASISTEN AL HOSPITAL GENERAL
DOCENTE AMBATO”**

Autor: López Navarrete, Ángel Nolberto

Tutor: Dr. MG. Noriega Puga, Vicente Rubén

Fecha: Agosto del 2016.

RESUMEN

El perfil hepático es un análisis de sangre que mide la presencia de algunas enzimas como proteínas y bilirrubina, y determinar si existe alguna alteración o diagnosticar una enfermedad hepática, especialmente en personas con ciertos trastornos o en tratamiento con fármacos potencialmente tóxicos para el hígado. El presente proyecto de investigación se lo realizó con el objetivo de, determinar el perfil hepático y su relación con la hepatotoxicidad en pacientes con terapia anticonvulsivante que asisten al Hospital General Docente Ambato, para esta investigación participaron 70 pacientes tanto hombres como mujeres que son atendidos en la consulta externa (epilépticos) en el H.P.D.A. a estos pacientes se les tomó las muestras sanguíneas con la finalidad de determinar si existe o no hepatotoxicidad, se les realizó las diferentes pruebas hepáticas y se determinó que si existe alteraciones de las mismas, los resultados obtenidos en las diferentes pruebas nos dieron al alteraciones en el perfil hepático y que estas prevalece el sexo masculino con 39 pacientes, mientras que en el sexo femenino encontramos 31 pacientes. También se realizó la comprobación de la hipótesis por medio de la prueba estadística con el coeficiente de variación que permitió medir el nivel de sensibilidad de las pruebas realizadas. Con los datos obtenidos a través de la relación entre la prueba de perfil hepático y los grupos de pacientes, en una matriz

cruzada trabajada en SSPS, se rechazó la hipótesis nula debido a que existe sensibilidad en las pruebas de TGP y TP por lo que se aceptó a la hipótesis alterna.

PALABRAS CLAVES: TERAPIA_ ANTICONVULSIVANTE, EPILÉPTICOS, PERFIL_ HEPÁTICO, HEPATOTOXICIDAD, DAÑO_ HEPÁTICO.

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO
FACULTY OF SCIENCES OF THE HEALTH
CARRIER OF CLINICAL LABORATORY

**“DETERMINATION OF THE LIVER PROFILE AND ITS
RELATIONSHIP WITH HEPATOTOXICITY IN PATIENTS WITH
THERAPY ANTICONVULSANT THAT ATTENDING THE HOSPITAL
GENERAL TEACHING AMBATO”**

Author: López Navarrete Ángel Nolberto

Tuthor: Dr. MG. Noriega Puga, Vicente Rubén

Date: August, 2016.

SUMMARY

The liver profile is a blood test that measures the presence of some proteins and enzymes such as bilirubin, and determine whether there is any alteration or diagnose liver disease, especially in people with certain disorders or treatment with potentially toxic drugs to the liver. This research project was made in order to determine the liver function and its relationship with hepatotoxicity in patients with anticonvulsant therapy attending the General Teaching Hospital Ambato, for this research involved 70 patients both men and women are treated in outpatient (epilepsy) in the H.P.D.A. these patients were took blood samples in order to determine whether or not hepatotoxicity, I underwent various liver tests and determined that if any changes thereof, the results of the various tests we got to alterations in liver profile and that these prevailing male with 39 patients, while females are 31 patients. The hypothesis testing was also performed by the statistical test with the coefficient of variation that allowed measuring the level of sensitivity of the tests. With the data obtained through the relationship between the test liver function and patient groups in a matrix worked crusade SSPS, the null hypothesis was rejected because there is sensitivity in tests of TGP and TP so that he accepted the alternative hypothesis.

KEYWORDS: ANTICONVULSANT THERAPY, EPILEPSY, LIVER FUNCTION, LIVER TOXICITY, LIVER DAMAGE.

INTRODUCCIÓN

Por múltiples problemas de salud que se presenta a lo largo de nuestras vidas es necesario recurrir a tratamientos que a la larga nos van a dar problemas a nuestro organismo, como un daño hepático. La enfermedad hepática inducida por medicamentos es un problema altamente reincidente y más frecuente en mi ciudad ya que si no es detectada a tiempo puede llevar a la muerte de las personas y la población general. El órgano que resulta mucho más afectado es el hígado ya que en él se lleva a cabo muchas funciones importantes que lleva a cabo a lo largo del día, y que nos permite en gran medida disfrutar de una buena salud, además participa en multitud de funciones tanto metabólicas y hormonales.

Por esta razón para determinar el correcto funcionamiento se medirá un conjunto de pruebas de función hepática como son: Transaminasas (TGO, TGP), Bilirrubina Total, Bilirrubina Directa, Tiempo Protrombina, para poder establecer un diagnóstico y determinar si en verdad el hígado está en perfectas condiciones o si tal vez está atravesando por alguna patología sin presentar síntomas. Ya que en la actualidad las enfermedades hepáticas son muy comunes y muchas veces silenciosas y están asociadas a enfermedades virales, exceso de alcohol, y a exposición a diversos medicamentos sobretodo anticonvulsivantes.

El presente estudio tiene como objetivo determinar el perfil hepático y relacionarlo con la hepatotoxicidad en pacientes que están sometidos a la terapia anticonvulsivante (epilépticos) en el Hospital Provincial Docente Ambato.

Esta investigación se trata sobre la relación que tiene la terapia anticonvulsivante con la hepatotoxicidad si existe alteración en el perfil hepático, de los pacientes que están sometidos al estudio y podremos determinar si presentan hepatotoxicidad.

Para realizar este estudio se determinó una población de pacientes a los mismos que se les tomó una muestra sanguínea con la finalidad de determinar si existe o no hepatotoxicidad, al finalizar la investigación se puede decir que si existe alteración en los resultados obtenidos a las diferentes pruebas perfil hepático.

ABREVIATURAS:

- ✓ **HPDA:** Hospital Provincial Docente Ambato.
- ✓ **F.A:** Fosfatasa alcalina
- ✓ **B.T:** Bilirrubina Total
- ✓ **B.D:** Bilirrubina Directa
- ✓ **T.G.O:** Transaminasa glutámico-oxaloacética /aspartato-amino-transferasa (AST).
- ✓ **T.G.P:** Transaminasa glutámico-piruvico / alanina-aminotranferasa (ALT).
- ✓ **T.P:** Tiempo de Protrombina.
- ✓ **G.G.T:** Gammaglutamil Transpeptidasa

CAPÍTULO I

1.1. TEMA DE INVESTIGACIÓN

“DETERMINACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO Y SU RELACIÓN CON LA HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TERAPIA ANTICONVULSIVANTE QUE ASISTEN AL HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO”

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.2.1 CONTEXTUALIZACIÓN

La hepatotoxicidad relacionada con medicamentos se encuentra documentada, posiblemente por la dificultad de establecer un diagnóstico definitivo. La incidencia global de hepatotoxicidad es baja y si bien es difícil de estimar, se calcula entre 1 cada 10.000 a 1 cada 100.000 pacientes según el estudio realizado en Francia, sin embargo su impacto es significativo pese a la baja incidencia. (1)

La hepatotoxicidad por drogas en Estados Unidos es la primera causa de insuficiencia hepática fulminante, alcanzando el 20% al 40% del total de las causas.

Se ha calculado que la enfermedad hepática de origen tóxico supone entre 1/600 a 1/3.500 de todos los ingresos hospitalarios; aproximadamente un 3% de las

hospitalizaciones son por ictericia, un 10% por hepatitis agudas ictericas y entre un 15-25% de los casos por insuficiencia hepática. (1)

Dicha patología tiene un efecto secundario poco frecuente pero grave, que resulta del abuso de medicamentos, especialmente en pacientes jóvenes que en altas dosis puede ser mortal en niños. (2)

La hepatotoxicidad está relacionado con los fármacos que se han ido cambiando en el momento actual la hepatotoxicidad es un efecto secundario frecuente en fármacos prescritos, tales como antibióticos y antiinflamatorios, antituberculosos, anticonvulsivantes, hipolipemiantes orales y antiinflamatorios no esteroides (diclofenaco), cuyo grado de hepatotoxicidad no está aún establecida. (1)

Así mismo existen una gama de fármacos como es el ácido valproico siendo aprobado para el tratamiento de convulsiones y episodios, siendo uno de los fármacos epilépticos más recetados en el mundo, y con evidencia clínica se ha demostrado que el tratamiento con cualquiera de estos compuestos muestran efectos protectores contra la hepatotoxicidad. (3)

La carbamacepina, la fenitoína, el fenobarbital y el valproato son ampliamente usados en América Latina para el tratamiento de estas patologías. Sin embargo, cada uno de estos fármacos se asocia a efectos adversos idiosincrásicos y relacionados con la dosis, se aconseja vigilar la función hepática, sobre todo con la carbamacepina y el valproato. (4)

En los Estados Unidos se tomaron datos de la American Liver Foundation, National Center for Health Statistics y la United Network for Organ Sharing, indican que más de 25 millones de personas sufren de trastornos del hígado, de los conductos biliares o de la vesícula biliar, casi 27,000 personas mueren cada año por enfermedad crónica del hígado y cirrosis. (5)

Las epilepsias en Latino América y el Caribe son mayores en los países desarrollados constituyendo el trastorno neurológico crónico más común en el mundo, supera a una enfermedad tan conocida como el Parkinson. Se estima que los pacientes que la padecen 50 millones de personas, de las cuales cerca de 5 millones viven en Latinoamérica y el Caribe. (6)

Las enfermedades hepáticas a nivel del Ecuador son patologías muy frecuentes ya que la incidencia del uso de medicamentos anticonvulsivantes, reportada de toxicidad hepática por medicamentos en general, de 1 en 10.000 a 1 en 100.000 pacientes, la incidencia real es mayor, esta discrepancia se debe al subregistro por la dificultad para el diagnóstico, y a los períodos incompletos de observación. Es así como en algunas series en la literatura se reporta una incidencia anual de 14 por cada 100.000 habitantes. (7)

La incidencia de toxicidad hepática producida específicamente por medicamentos antituberculosos reportada en la literatura fluctúa entre 4,3 y 19%. Este estudio retrospectivo durante 17 años en el que describieron los efectos adversos de los medicamentos antituberculosos en una población de 1.149 pacientes; encontraron un 4,9% de alteraciones en el perfil hepático, 2,4% de toxicidad hepática y 0,8% de falla hepática fulminante. La incidencia reportada en la población infantil es más baja: 0,8%. (7)

En el Instituto Nacional de Evaluación y censo (INEC) Ambato perteneciente a la provincia de Tungurahua, se encontró datos reales sobre las enfermedades de epilepsias actualizadas del año 2013, de los cuales tenemos un total de 191 personas que egresaron al “hospital provincial general Ambato” de los cuales 106 fueron hombres y 85 fueron mujeres, concluyendo mediante datos estadísticos revelan que la epilepsia es una enfermedad que está progresando rápidamente en nuestra provincia.

Desglosado de la siguiente manera. (8)

EGRESOS HOSPITALARIOS A NIVEL NACIONAL

	CAUSAS	HOMBRE	MUJER	TOTAL
15980	G40-Epilepsia	106	85	191

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador (INEC2013)

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE AMBATO

El 4 de junio de 1965 el Hospital Provincial Docente Ambato fue inaugurado como el centro hospitalario más moderno del país para atender las necesidades de salud de la población de la provincia de Tungurahua y la zona de influencia.

Son 49 años de continua labor atendiendo las necesidades de salud de la comunidad con entrega, profesionalismo y abnegación, tiempo durante el cual se fueron incorporando nuevas especialidades, áreas físicas paralelo al avance tecnológico. Proceso que apunta a la modernización en infraestructura y equipamiento para cumplir con la tarea de dar atención de la más alta calidad técnica, humana, oportuna, eficaz y eficiente en respuesta a las necesidades actuales de la provincia.

Actualmente el servicio de consulta externa y fisioterapia se encuentra atendiendo en el ex Policlínico de la Universidad Técnica de Ambato; los demás servicios como laboratorios, hospitalización, emergencia, se mantienen en las instalaciones del hospital, adecuándose a espacios físicos conforme avanza el proceso de construcción.

1.2.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Pueden desarrollar hepatotoxicidad los pacientes con terapia anticonvulsivante que asisten al hospital General Docente Ambato?

1.3 JUSTIFICACIÓN

El presente proyecto tiene como finalidad ayudar a los pacientes que se encuentran sometidos a terapias anticonvulsivantes, mediante el análisis de las pruebas de perfil hepático tales como: Transaminasa alcalina (ALT), Aspartato aminotransferasa (AST), Gamma Glutamilttransferasa (GGT), Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), Tiempo de protrombina (TP) ya que en la actualidad el daño hepático causado por medicamentos, drogas y el abuso se está convirtiendo en un importante problema de salud pública que afecta a los pacientes, que asisten a las consulta externa en los hospitales públicos en general.

El presente proyecto es de impacto ya que tenemos fácil acceso en el laboratorio del HPDA, es decir contamos pacientes que se encuentran en terapia anticonvulsivante los mismos que serán sometidos a análisis de laboratorio y determinaremos en si la hepatotoxicidad que provoca el abuso de estos medicamentos, mientras tanto que aun el medico controla la dosis que se le administra a cada uno de los pacientes que asisten diariamente a la consulta externa del HPDA.

Es factible ya que en la actualidad se dispone de métodos y procedimientos que ayudan a prevenir una hepatotoxicidad por el uso de anticonvulsivantes y por medio de análisis de laboratorio podemos controlar y prevenir una enfermedad hepática.

Los beneficiarios directos son pacientes del “HPDA” y los indirectos serán la población libre de las enfermedades hepática ya que se puede contar con la ayuda del laboratorio antes mencionado para dar un diagnóstico y tratamiento eficaz y un tratamiento oportuno.

1.4 OBJETIVOS:

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar el perfil hepático y relacionarlo con la hepatotoxicidad en pacientes con terapia anticonvulsivante que asisten al Hospital General Docente Ambato

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las pruebas de funcionamiento hepático mediante las técnicas de perfil hepático.
- Analizar los anticonvulsivantes que causan mayor hepatotoxicidad.
- Correlacionar los resultados con la posible hepatotoxicidad.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ESTADO DEL ARTE

De la revista Scielo, se toma un estudio realizado en el año 2013 por Dr. Jorge Contreras B, Jaime Poniachik T, Marcela Planzer D, ellos realizaron un estudio sobre “Daño Hepático Por Fármacos Características Clínicas E Histológicas En 33 Casos” Se revisaron 1.164 biopsias del período 2008 a 2012, seleccionándose 57 casos de supuesto DHF (Daño hepático por fármacos) de pacientes que consultaron en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Para este estudio se aplicó la escala diagnóstica para la evaluación de sospecha de reacción adversa a fármacos hepatotóxicos, a esta se le asigna puntaje a la relación temporal entre la ingesta del fármaco y a la reacción hepatotóxica, a la exclusión de causas alternativas de daño hepático, a manifestaciones extrahepáticas, a reexposición intencional o accidental a la droga y a la información previa en la literatura de la hepatotoxicidad atribuida a ese fármaco en particular.

Esta escala permite clasificar finalmente al evento en: definitivo, probable, posible, indeterminado y excluido. De acuerdo a lo anterior, se analizaron finalmente 33 casos de hepatotoxicidad atribuida a fármacos, siendo la edad promedio $48,3 \pm 18,4$ años (rango 20-76), 19 (57,5%) fueron mujeres y 14 (42,5%) hombres. En todos los casos se consignó estudio con pruebas hepáticas, tiempo de protrombina, serología para virus de hepatitis (A, B y C), saturación de transferrina y ferritina, autoanticuerpos (antinucleares, antimúsculo liso y

antimitocondriales) y ecotomografía abdominal o tomografía computada de abdomen, cuando estuvieron disponibles. Se excluyeron los pacientes que consumían más de 20 g de alcohol diariamente.

Se evaluó para el análisis el sexo, edad y pruebas hepáticas; y la forma de presentación clínica consignando síntomas y signos. Se registraron todos los fármacos que potencialmente estaban en relación al daño hepático, considerando dosis, tiempo de consumo y perfil de presentación temporal entre las manifestaciones y la ingesta de la droga. Se consideraron todos los fármacos que coincidían temporalmente con la hepatotoxicidad, incluyendo en algunos casos más de uno. Se analizó además el seguimiento clínico posterior a la suspensión del fármaco, consignando mejoría total o parcial, cronicidad o muerte. Finalmente, se revisaron las biopsias hepáticas, agrupándolas según el tipo de daño (hepatocelular, colestásico, mixto u otro).

RESULTADOS

Las manifestaciones clínicas fueron un cuadro colestásico en 10 pacientes (30,4%), hepatitis aguda en 8 (24,2%), mixto (hepatitis colestásica) en 8 (24,2%), falla hepática fulminante en 3 (9,1%), asintomático con alteración de pruebas hepáticas en 3 (9,1%) y cirrosis en 1 paciente (3%).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas en 33 casos de daño hepático por fármacos

Cuadro clínico	Pacientes	%
Colestásico	10	30,4
Hepatitis aguda	8	24,2
Mixto (hepatitis colestásica)	8	24,2
Asintomático	3	9,1
Insuficiencia hepática fulminante	3	9,1
Crónico (cirrosis)	1	3

PRUEBAS HEPÁTICAS.

Las alteraciones de las pruebas hepáticas mostraron elevaciones de la bilirrubina en más de 5 veces su valor normal (rango 0-64 veces) y de las aminotransferasas en promedio aproximadamente 20 veces (rango 0-120 veces), también las fosfatasas alcalinas y la gamaglutamiltranspeptidasa se elevaron en más de 5 veces (rango 0-66 veces).

Los fármacos encontrados fueron 48, con un promedio de 1,4 fármacos por paciente, todos los cuales eran potencial causa de daño hepático. En 20 pacientes había un solo fármaco, en 12 pacientes dos fármacos y en 1 paciente tres fármacos. El tiempo de consumo promedio fue 480 días (rango 1 día a 19 años), si no se consideraran los 6 pacientes con daño hepático por metotrexato el tiempo consumo promedio sería 195 días (rango 1 día a 1,4 años).

Tabla 3. Daño hepático por fármacos, según grupo farmacológico, en 33 pacientes

Grupo Farmacológico	N
Antibióticos	10
Antineoplásicos-inmunosupresores	8
Analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos	6
Fármacos que actúan en Sistema Nervioso Central	4
Antirretrovirales	4
Derivados hormonales	2
Gases anestésicos	2
Antihipertensivos	2
Retinoides	2
Antitiroideos	1
Relajantes musculares	1
Antimicóticos	1
Antiparasitarios Antiagregantes plaquetarios	1

Por etiología individual, el más importante fue el metotrexato con 6 casos. Uno de estos pacientes, que se presentó con cirrosis hepática, era portador de psoriasis y tenía un tiempo de consumo mayor a 19 años con una dosis acumulada de más de 2gr El segundo fármaco individual fue la nitrofurantoína con tres casos. También se destacaron el piroxicam, isoniacida, propiltiouracilo y halotano con dos casos cada uno.

Tabla 4. Fármacos asociados a hepatotoxicidad en 33 pacientes

Fármacos	Pacientes
Metotrexato	6 casos
Nitrofurantoína	3 casos
Piroxicam, Isoniacida, Propiltiouracilo, Halotano, Zidovudina,	2 casos cada uno
Lamivudina, Dipirona, Retinoides, Etinilestradiol-levonorgestrel	
Diclofenaco, Procarbazina, Ciclofosfamida, Cloromezanona, Rifampicina Pirazinamida, Metildopa, Paracetamol, Anaprolina, Cotrimoxazol, Fenitoína, Penicilina Benzatina, Ticlopidina, Clorpromazina, Enalapril, Estradiol-prasterona, Amitriptilina, Carbamazepina, Mebendazol, Ketoconazol, Amoxicilina-Ácido Clavulánico	1 caso cada uno

RESULTADO DEL ESTUDIO

Los hallazgos de laboratorio se caracterizaron por grandes elevaciones de las aminotransferasas en los casos de daño hepatocelular con inflamación y necrosis, alcanzando más de 20 veces los valores normales. En los casos de colestasis o daño mixto colestásico y hepático, había elevación moderada de fosfatasas alcalinas y amaglutamiltranspeptidasas, del orden de 5 a 7 veces y gran aumento de bilirrubina sobre 20 veces el valor normal en promedio. (9)

Alfredo Sebastián Golemba, Francisco Gastón Emmanuel Ferreyra, ellos realizaron un estudio primario de hepatotoxicidad medicamentosa y tuberculosis

en un hospital del noreste argentino en Mayo del 2015. El objetivo de este trabajo fue estimar la prevalencia, las formas de presentación y evolución de pacientes con hepatotoxicidad por antifímicos.

Se realizó un estudio observacional y descriptivo. Se incluyeron historias clínicas de pacientes mayores de 16 años, desde el 1 de enero de 2011 hasta el 30 junio de 2014 en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Ángela I. de Llano, de Corrientes, Argentina.

Fuentes de datos: se analizaron de manera retrospectiva las historias clínicas de aquellos pacientes internados con diagnóstico de tuberculosis, desde el 1 de enero de 2011 hasta el 30 de junio de 2014.

RESULTADOS

Durante el período de enero de 2011 a junio de 2014, se reunieron 263 historias clínicas de las cuales 118 pacientes tuvieron diagnóstico de tuberculosis. La media de la edad de estos pacientes fue de 41,4 años \pm 18,04. El rango de edad fue de 17 a 94 años.

De los pacientes con diagnóstico de tuberculosis que iniciaron tratamiento antifímico, realizó como esquema inicial triple asociación (rifampicina, isoniacida, pirazinamida) y etambutol. Todos los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad tenían tuberculosis pulmonar. El 100% de los casos que desarrollaron hepatotoxicidad habían recibido triple asociación y etambutol de manera diaria, según dosis ajustada a kilogramos de peso como esquema terapéutico.

En caso de hepatotoxicidad la conducta adoptada fue internar a los pacientes, suspender el esquema iniciado, solicitar al menos un perfil hepático semanal, rotar por un esquema alternativo (por disponibilidad de drogas del Programa Provincial

de Tuberculosis de la Provincia de Corrientes, el esquema incluyó un aminoglucósido, una fluoroquinolona y etambutol). Una vez normalizados los valores de laboratorio, se reintrodujo de manera sucesiva rifampicina, isoniacida y pirazinamida. Se les realizaron ecografías abdominales, serología para virus hepatótrofos y, según el caso lo justificara, se solicitaron serologías especiales

PRUEBAS DE LABORATORIO

En los pacientes con hepatitis hepatocelular la media de valores de las enzimas transaminasa glutámico oxalacética y transaminasa glutámico pirúvica fue de 1002 ± 875 U/l y 617 ± 506 U/l, lo que representa un aumento de 25 y 15 veces por encima del límite superior normal respectivamente. En aquellos casos que desarrollaron hepatitis colestásica la media de los valores de fosfatasa alcalina fue de 1571 ± 1031 U/l y los de bilirrubina total fueron de $10 \pm 2,36$ mg/dl; lo que representa un aumento de 5 y 10 veces por sobre el límite considerado normal respectivamente. Los valores medios de creatinina y albúmina de los casos de hepatotoxicidad fueron $1,12 \pm 0,66$ mg/dl y $2,41 \pm 1,13$ gr/dl respectivamente.

RESULTADOS DEL ESTUDIO REALIZADO

El 63% paciente de los que desarrollaron hepatotoxicidad, no presentaron factores de riesgo. Sin embargo, describieron que los valores de creatinina mayor a 1,5mg/dl se asociaban con mal pronóstico (intervalo de confianza 95%, 3-257; $p=0,002$), lo cual difiere con los valores encontrados en estos casos de hepatotoxicidad. (10)

De la revista Scielo se tomó un artículo de revisión realizado por Martinez Alvaro el 5 de Mayo del 2015 con el tema “Actualización en el diagnóstico y manejo del daño hepático agudo grave en el embarazo” manifiesta que el embarazo es un estado durante la vida de la mujer que conlleva una serie de adaptaciones fisiológicas con el fin de favorecer el desarrollo fetal. La identificación de alteraciones en la función hepática durante el embarazo ha sido descrita en 3 a 5%

de las gestantes e ictericia, solamente en 0,1%, siendo gran parte de las alteraciones propias del embarazo o enfermedades hepáticas concomitantes con la gestación.

Las hepatopatías propias del embarazo, a su vez, pueden estar relacionadas con preeclampsia (PE) (PE severa, síndrome de HELLP o hígado graso agudo del embarazo (HGAE)) o no relacionada con PE (hiperemesis gravídica o colestasia intrahepática del embarazo), siendo las relacionadas con PE las que se relacionan con una mayor severidad y mortalidad materna.

Adaptaciones fisiológicas de la función hepática durante el embarazo

Prueba	Rango de normalidad
Globulina	↓ en γ -globulina, ↑ en α y β -globulina
Hemoglobina	↓ a fines de tercer trimestre
Bilirrubina	Sin cambios o levemente ↓
Transaminasas	Sin cambios
Fosfatasas alcalinas	↑ 2 a 4 veces
Tiempo protrombina	Sin cambios
Fibrinógeno	↑ 50%
Ceruloplasmina	Incrementa
Colesterol	↑ 2 veces
Triglicéridos	Incrementa
Rcto glóbulos blancos	Incrementa

Las alteraciones séricas de función hepática (hiperbilirrubinemia, tiempo de protrombina aumentado, TTPA alterado, déficit de fibrinógeno), aumento de transaminasas e hipoglicemia marcada, son los hallazgos bioquímicos descritos con mayor frecuencia.

Una vez resuelto el embarazo, los síntomas maternos y las alteraciones bioquímicas progresan hacia la mejoría. Los resultados que se evaluaron perinatal y el comportamiento de las alteraciones bioquímicas, una vez interrumpido el embarazo, en 51 pacientes, durante un período de 37 años en una institución norteamericana. La sobrevivida al nacer fue de sólo 57%, con 40% de partos prematuros. Las alteraciones maternas más observadas fueron coagulopatía,

encefalopatía y pancreatitis. La mejoría clínica se objetivó alrededor del 3° a 4° día post parto, mientras que las alteraciones bioquímicas tienden a tardar más, demostrando una mejoría alrededor del 7° día post parto.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el enfoque de una paciente con sospecha de daño hepático agudo requiere una anamnesis rigurosa y evaluación dirigida para identificar las causas más graves presentadas en esta revisión. El manejo multidisciplinario es fundamental para lograr un buen resultado materno-fetal. (11)

De la revista Scielo se tomó un artículo realizado por MSc. María del Carmen Jiménez Martínez, Dra. Teresita Montero González realizado el Marzo del 2015 con el tema Efecto hepatoprotector del Noni-C en la intoxicación experimental inducida por tetracloruro de carbono, manifestando que las enfermedades hepáticas son un serio problema de salud y la carencia de un tratamiento efectivo en la medicina moderna hace que aumenten los esfuerzos por hallar medicamentos naturales apropiados.

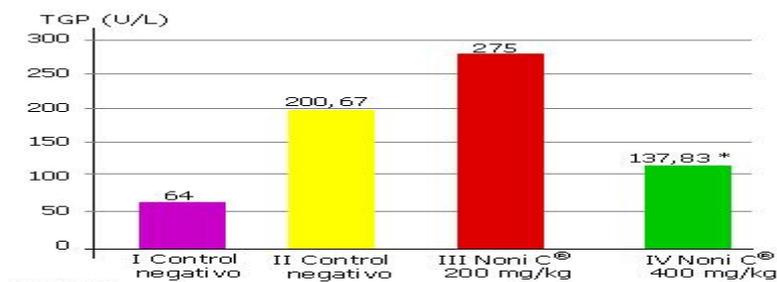
El objetivo fue determinar el efecto hepatoprotector del producto natural Noni-C en la intoxicación experimental por tetracloruro de carbono (CCl₄). Se realizó un estudio experimental en el Departamento de Investigaciones Médico Militares del Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”, entre enero y junio de 2013. Se utilizó el producto natural Noni-C, un preparado en polvo 100 % puro obtenido a partir del fruto maduro del noni, que posee una composición químico y física adecuada para sus características. El daño hepático se indujo por CCl₄ a la dosis de 0,5 mL/kg de peso por vía intraperitoneal según Procedimientos Normalizado de Operación del Departamento de Investigaciones del Hospital Militar Central “Dr. Luis Díaz Soto”.

Se tomó una muestra de sangre y se recolectó en tubos de 13 x 10 sin anticoagulante, para la obtención de suero mediante centrifugación a 3 000 rpm

durante 15 min en centrífuga MLW 54. El suero obtenido fue separado y cuantificado para la determinación de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y transaminasa glutámico oxalacética (TGO) en el equipo analizador automático de química clínica Hitachi modelo 705.

RESULTADOS

Entre los valores de las TGP de los grupos de estudio no se encontró diferencia significativa al comparar el grupo de intoxicación por CCl_4 a la dosis de 0,5 mL/kg de peso con los grupos tratados con Noni-C. Sin embargo, se obtuvo reducción significativa de este parámetro al comparar las dosis de 200 y 400 mg/kg.



* $p \leq 0,5$.
Grupos
I y II ($p = 0,01^*$) II y III ($p = 0,256$)
II y IV ($p = 0,206$) III y IV ($p = 0,016^*$)
Fig. 1. Valores de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP), expresados como media, por grupos.

Al comparar los valores de las TGO de los grupos de estudio tampoco se observó disminución significativa de este parámetro en los grupos tratados con Noni-C.

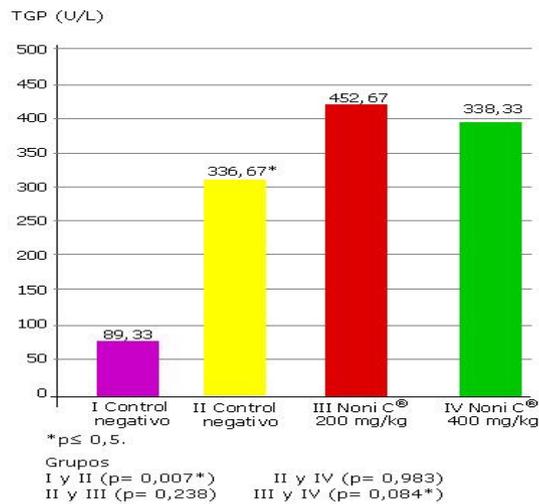


Fig. 2. Valores de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO), expresados como media, por grupos.

DISCUSIÓN

El daño hepático causado por CCl_4 (halógeno alifático) en el experimento simula la hepatitis viral en el humano. El efecto tóxico del CCl_4 es debido a su conversión en radicales libres de tiorometilo (CCl_3) altamente tóxicos por el sistema citocromo P450, que inician la peroxidación lipídica cuando se combinan con los lípidos y proteínas de la célula en presencia de oxígeno para formar el radical triclorometil peroxil ($\text{CCl}_3\text{O}^\cdot$), el cual ataca a las células.

El incremento de los niveles de TGP y TGO es una clara expresión de presencia de células dañadas y pérdida de la integridad funcional de la membrana celular lo cual se observó en el grupo tratado con CCl_4 . (12)

2.2 FUNDAMENTO TEÓRICO.

2.2.1 VARIABLE DEPENDIENTE:

2.2.1.1. PERFIL HEPATICO

2.2.1.2 ANALISIS DE LABORATORIO

Los Análisis Clínicos o Pruebas de Laboratorio consisten en el estudio de los componentes de muestras biológicas que se toman del cuerpo como, sangre, orina, heces, tejido, etc. y sus resultados son de valiosa utilidad para confirmar o descartar un diagnóstico médico, así como para monitorear el efecto de un tratamiento. (11)

Los exámenes de laboratorio por sí solo no son diagnósticos, pero usados conjuntamente con la historia clínica y el examen físico, aportan una valiosa información sobre el estado del paciente. Los exámenes básicos o rutinas de laboratorio sirven para detectar la función de los órganos. A este grupo de pruebas se les describe como paneles o perfiles, según el órgano que se seleccione para monitorear, por ejemplo: Perfil renal, perfil hepático, perfil lipídico, perfil tiroideo, etc. Otras pruebas especiales van en la búsqueda de un diagnóstico, estableciendo un patrón de anomalías, como lo son las electroforesis de hemoglobina o proteína, marcadores tumorales, hormonas, fertilidad, drogas. El médico al seleccionar las pruebas de laboratorio en sangre, heces o líquidos corporales obtiene la información necesaria para conocer el estado “químico” del paciente. (12)

2.2.1.1.2 EXAMENES DE SANGRE

El análisis de sangre es una de las pruebas médicas más utilizada y de mayor importancia en la práctica clínica. Consiste en extraer una pequeña cantidad de sangre venosa del paciente, que después es transportada al laboratorio para

analizarla y determinar su composición; estos exámenes ayudan al diagnóstico de ciertas enfermedades y a determinar los riesgos cardiovasculares, la evolución de las enfermedades, la respuesta a los tratamientos. También ayudan a comprobar el funcionamiento de algunos órganos como los riñones, el hígado, la tiroides, los pulmones y el corazón. Además ayudan a verificar el consumo de drogas y los problemas de violaciones y paternidad. (13)

Entre las pruebas de laboratorio más utilizadas con frecuencia tenemos:

- **Hemograma:** velocidad de sedimentación globular, hemoglobina, anticuerpos irregulares, reticulocitos, coombs directo, coombs indirecto, grupo y factor, frotis en gota gruesa, factor Rh.
- **Hormonas:** estradiol, progesterona, prolactina, FSH,LH, testosterona, TSH, T3, T4 total, T4 libre, corticotropina, somatotropa, luteinizante, antidiurética, oxitócica, adrenalina, noradrenalina, aldosterona, cortisol, insulina, glucagón, estrógenos, dopamina.
- **Perfil renal:** Nitrógeno de urea, Creatinina, Ácido úrico, Proteína total, albúmina/globulina calcio, glucosa
- **Perfil lipídico:** Colesterol, LDL; HDL; triglicérido
- **Perfil hepático:** Bilirrubina, total y directa, AST, LDH, TGO, TGP, TP.
- **Panel metabólico:** Electrolitos, glucosa, nitrógeno de urea, creatinina
- **Enzimas:** aspartato aminotransferasa, fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina, colinesterasa, 5 nucleotidasa, amilasa, citrato sintetasa, elastasa pulmonar, elastasa pancreática, aldolasa, lipasa, glucosa 6 fosfo deshidrogenasa, fumarasa, atp asa, creatinquinasa, piruvato carboxilasa, ureasa, arginasa.
- **Marcadores tumorales:** alfa-fetoproteína, BHCG, proteína de Bence-Jones, Ca15-3, CA19, CA125, CA27.29, Antígeno carcinoembrionario, PSA. (14)

2.2.1.1.3 PERFIL HEPÁTICO.

Es un grupo de exámenes que se los realiza en sangre, estos permiten saber si el hígado está funcionando perfectamente. También ayuda a diagnosticar y estudiar la gravedad de cualquier lesión, inflamación o infección por la que pueda estar enfrentando este órgano. (15)

El perfil hepático se solicita como cribado de daño hepático, especialmente en personas con ciertos trastornos o en tratamiento con fármacos potencialmente tóxicos para el hígado. El perfil hepático es útil para diagnosticar una enfermedad hepática en personas con síntomas y signos sugerentes de posible disfunción hepática. En personas con afectación hepática conocida, la determinación de estas pruebas se solicita regularmente con el fin de monitorizar el estado del órgano y evaluar la eficacia del tratamiento en caso de que exista. (16)

En el caso de enfermedades hepáticas ya diagnosticadas y bajo tratamiento, la disminución o aumento de los valores de cada una de las pruebas, pueden ayudar al médico a concluir si dicho tratamiento es efectivo o si hay que modificarlo para lograr la sanación del paciente. (6)

2.2.1.1.4 PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas o exámenes comunes que se utilizan para evaluar el funcionamiento del hígado son:

1. Fosfatasa alcalina.
2. Aspartato-aminotransferasa (AST)/ TGO
3. Alanina aminotransferasa (ALT) /TGP
4. Bilirrubina total y directa.
5. Tiempo de protrombina (TP).

FOSFATASA ALCALINA

Los niveles de esta enzima proporcionan información útil mas no especifica de enfermedad hepática u ósea. En enfermedades hepáticas se eleva cuando la excreción se encuentra debilitada como resultado de la obstrucción del tracto biliar.

Se origina principalmente en el hueso y accesoriamente en el hígado y placenta con alguna actividad en el riñón e intestinos aunque para algunos es segregado solo por los osteoclastos y el hígado es apenas un órgano de excreción.

En el obseso hepático sus cifras se encuentran aumentadas y sin cambios ictericos. Entre los factores de interferncia una gran variedad de fármacos pueden incrementar (albumina, allpurinol, alprazolan, anticonvulsivantes, antineoplásicos, baclofen, acido nicotínico entre, etc) o disminuir (arsenicales, calcifediol, calcitrol, clofibrato, nitrofurantoina, oxalatos, sales de zinc) ligera o moderadamente los niveles de ALP. (17)

TRANSAMINASAS

(ALT, TGO, TGP)

Son enzimas representadas por proteínas simples, conjugadas y sintetizadas por células de diferente tejidos: hepático, miocardio, renal, nervioso, musculo estriado. Las cantidades de estas enzimas que pasan por la sangre son tan pequeñas que no permiten la determinación cuantitativa en miligramos o miliequivalentes por lo que se expresa en unidades. (18)

EL resultado de la acción enzimática sobre sustratos especiales generan como productos, aminoácidos como alanina, glutamato o aspartato, originado dos transaminasas de gran importancia en el laboratorio, como son la glutámico-oxaloacética (SGOT), también llamado aspartato-amino-transferasa (AST) y la gutámico-piruvico-transaminasa (SGPT) o alanina-aminotranferasa (ALT). En el suero abunda más la AST que la ALT. (18)

ASPARTATO-AMINOTRANSFERASA (AST)

Es una enzima que se encuentra tanto en el citoplasma del hepatocito como en las mitocondrias por lo que es binocular. La enzima aspartato-aminotransferasa (AST) se encuentra ampliamente distribuida en los tejidos del organismo, principalmente en el tejido hepático, cardíaco, muscular y renal. Los niveles séricos de la enzima aumentan en caso de enfermedades que afectan estos tejidos. Asimismo las afecciones hepatobiliares tales como la cirrosis, el carcinoma metastásico y la hepatitis viral producen niveles séricos elevados de AST. Como consecuencia de un infarto de miocardio, la AST sérica se encuentra aumentada y alcanza su valor máximo dos días después de ocurrido.

Los valores séricos de AST pueden estar disminuidos en pacientes en diálisis renal o con una deficiencia de la vitamina B6. La reducción aparente de la AST puede estar relacionada con la disminución del nivel de fosfato de piridoxal, el grupo prostético de AST, que trae como consecuencia un incremento en la relación entre la apoenzima y la holoenzima. Se han aislado dos isoenzimas de la AST, la citoplasmática y la mitocondrial. En el suero normal sólo se halla la isoenzima citoplasmática, mientras que en el suero de pacientes con enfermedades coronarias y hepatobiliares, pueden detectarse tanto la citoplasmática como la mitocondrial. (18)

ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT)

Se identifica en todo el proceso inflamatorio necrótico del hígado y es muy empleada como screen en donadores de sangre para descartar hepatitis viral activa. Es una enzima citoplasmática del hepatocito, que se libera fácilmente cuando existe alteración celular.

La presencia de la enzima alanina aminotransferasa (ALT) se registra en tejidos de varios tipos. La ALT se encuentra especialmente en el hígado, razón por la cual su actividad se determina en el diagnóstico de hepatopatías. Concentraciones séricas elevadas de ALT acompañan la hepatitis, la cirrosis, la ictericia obstructiva, el hepatocarcinoma y el alcoholismo. Concentraciones levemente elevadas de ALT se determinan en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio sin complicaciones.

Si bien tanto la aspartato aminotransferasa sérica (AST) como la ALT aumentan en procesos patológicos que afectan la integridad de los hepatocitos, la ALT es de ambas la enzima más específica del hígado.

Además, un aumento en la actividad de la ALT es más persistente que un aumento en la actividad de la AST. En pacientes con deficiencia de vitamina B6, la actividad sérica de la aminotransferasa puede disminuir. Una reducción aparente de la actividad de la aminotransferasa puede estar relacionada con valores disminuidos de fosfato de piridoxal, el grupo prostético de las aminotransferasas, obteniendo así un aumento de la relación apoenzima-holoenzima. (17)

GAMMAGLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT)

Es una enzima catalizadora que se encuentra en grandes cantidades en el hígado y páncreas y en menor cantidad en riñón y próstata.

En el estudio de las enfermedades hepatobiliares presta una gran ayuda, su incremento es paralelo a la fosfatasa alcalina y en caso de ictericias obstructivas, sus niveles se elevan más temprano y con más intensidad que la fosfatasa lo que se debe a un mecanismo de inducción enzimática a nivel microscópico, más que lesión hepática. La medición de GGT es una prueba muy sensible, puede aparecer alta con cualquier otra enfermedad hepática. Las concentraciones altas de GGT también son causadas por medicamentos (aun cuando se hayan tomado según la

prescripción médica), y a menudo son elevadas en personas que beben demasiado, aun cuando no haya enfermedad hepática. (18)

En pacientes con metástasis hepática, el incremento de la enzima precede a la positividad en las gammagrafías y también es de utilidad su dosificación como marcador en carcinoma pancreático. En las hepatitis agudas el aumento es menos intenso que en las transaminasas oxaloacética o pirúvica pero es de gran utilidad el dato en su normalización. Niveles elevados en alcohólicos crónicos están indicando pérdida de la función antitóxica del hígado para neutralizarlo y mientras más elevado sea su nivel, más fácilmente el individuo sufre sus efectos, aun con dosis bajas. (18)

BILIRRUBINA

Resulta de la ruptura de la hemoglobina por la destrucción de los glóbulos rojos. Es removida por el hígado y secretada por la bilis, se aumenta cuando ocurre destrucción excesiva, o enfermedades hepáticas, se encuentra de dos formas conjugada (directa) no conjugada (indirecta). La indirecta se correlaciona con hemolisis o daño hepático. Se denomina directa y normalmente se detecta en cantidades insignificantes de 0,04 mg/dl, cuando hay obstrucción del árbol biliar es la fracción que se eleva y produce ictericia del tipo obstructivo. (18)

BILIRRUBINA TOTAL

La bilirrubina se forma en el sistema reticuloendotelial por la degradación de los eritrocitos viejos. El grupo hemo procedente de la hemoglobina y de otras hemoproteínas es eliminado, metabolizado a bilirrubina y transportado al hígado

en forma de complejo con la albúmina sérica. En el hígado, la bilirrubina es conjugada por solubilización con el ácido glucurónico, para ser entonces transportada por el conducto biliar y eliminado por el tracto digestivo. (18)

El incremento de los niveles de bilirrubina sin conjugar (indirecta) en el torrente sanguíneo se debe a enfermedades o circunstancias en las cuales, a causa de procesos hemolíticos, se produce más bilirrubina de la que el hígado es capaz de metabolizar. La inmadurez hepática u otros numerosos trastornos en los que el mecanismo de conjugación de la bilirrubina se encuentra afectado pueden causar aumentos similares de la bilirrubina circulante sin conjugar. La obstrucción del conducto biliar o el daño de la estructura hepatocelular causan un aumento en los niveles tanto de la bilirrubina conjugada (directa) como en los de la bilirrubina sin conjugar (indirecta) en el torrente sanguíneo. (17) . (21)

BILIRRUBINA DIRECTA

El incremento de los niveles de bilirrubina sin conjugar (indirecta) en el torrente sanguíneo se debe a enfermedades o circunstancias en las cuales, a causa de procesos hemolíticos, se produce más bilirrubina de la que el hígado es capaz de metabolizar. La inmadurez hepática y otros numerosos trastornos en los que el mecanismo de conjugación de la bilirrubina se encuentra afectado pueden causar aumentos similares de la bilirrubina circulante sin conjugar. La obstrucción del conducto biliar o el daño de la estructura hepatocelular causan un aumento en los niveles tanto de la bilirrubina conjugada (directa) como en los de la bilirrubina sin conjugar (indirecta) en el torrente sanguíneo. (22) (23)

TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)

Es un proceso de coagulación en condiciones especiales en el cual, la sangre hecha incoagulable por adición de citrato, se recalcifica y se le añade un exceso de tromboplastina tisular por lo que la coagulación observada posteriormente depende de la presencia de los activadores representados en los factores I, IV, V, VII, y X.

La protrombina se sintetiza en el hígado y la vitamina K es indispensable para el proceso. El síndrome hemorrágico del recién nacido con frecuencia obedece a la carencia de vitamina K. Hay déficit de protrombina y por consiguiente aumento de su tiempo, en la paroxismitaria hemofilia por falta del factor V o procelarina en la disminución del factor X. El tiempo de protrombina se expresa en unidades de tiempo (segundos) y se da como resultado el valor en segundos del tiempo de protrombina del paciente en relación con un control conocido normal.

En la actualidad se valora con aparatos electrónicos automáticos que ofrecen la máxima seguridad en la apreciación del coágulo que se forma, obteniéndose el dato en fracciones de segundos. (18)

En enfermedades hepáticas agudas, el tiempo de protrombina puede ser prolongado y volver a la normalidad a medida que el paciente se recupera. (24)

2.2.1.1.5 DAÑO EN LAS ENZIMAS HEPÁTICAS

Los resultados de las pruebas que indican los niveles elevados de enzimas hepáticas en la sangre indican daño temporal o crónico a las células del hígado. Como las células del hígado son destruidas, liberan su contenido al torrente

sanguíneo, esto incluye las enzimas del hígado que se utilizan para la función normal del cuerpo. Las dos principales enzimas que se liberan incluyen Alanina transaminasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). (25)

Ambas de estas enzimas se encuentran normalmente en el hígado y en menor grado en el torrente sanguíneo, pero cuando grandes cantidades de células del hígado son destruidas por la enfermedad, la liberación de la enzima en el torrente sanguíneo supera con creces los niveles normales. Cuando están elevados los niveles de estas enzimas puede deberse al consumo excesivo de fármacos. (26)

Daño del hígado inducido por fármacos:

PATOLOGÍA DEL HÍGADO	FÁRMACO CAUSANTE DE DAÑO.
ESTEATOSIS	Metotrexato, tetraciclinas, valproato de sodio.
GRANULOMAS HEPÁTICOS	Sulfonamidas, alopurinol
HEPATITIS AGUDA	Isoniazida, halotano.
HEPATITIS CRÓNICA	Isoniazida, metildopa.
COLESTASIS	Esteroides, clorpromacina
OCCLUSIÓN DE VENA CENTRAL	Fármacos citotóxicos.
TUMORES	Anticonceptivos orales (adenomas), esteroides anabólicos (carcinoma)
NECROSIS AGUDA.	Paracetamol. (27)

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: Libro de patología clínica

2.2.2. VARIABLE INDEPENDIENTE

2.2.2.1 LA HEPATOTOXICIDAD

2.2.2.1.1 ANATOMIA DEL HÍGADO

El hígado es la glándula de mayor tamaño del cuerpo, pesa aproximadamente 1500gr, se localiza en casi la totalidad de la región del hipocondrio derecho, el epigastrio y una porción del hipocondrio izquierdo, llenando el espacio de la cúpula diafragmática, donde puede alcanzar hasta la quinta costilla, y se relaciona con el corazón a través del centro frénico, a la derecha de la vena cava inferior. Las tres regiones forman parte de la región tronco abdominal, la región intermedia entre el tórax y la cavidad abdominal propiamente dicha. (28)

SITUACIÓN:

El hígado situado debajo del diafragma además presenta tres compartimientos peritoneales:

- Compartimiento subfrénico derecho o hepático.
- Compartimiento subfrénico izquierdo o esplénico.
- Compartimiento medio o celiaco.

En algunos casos, el hígado se encuentra en el lado opuesto al normal, debido a diversas patologías que el individuo puede presentar al nacer. Presenta una consistencia blanda y depresible, además está recubierto por una cápsula fibrosa, sobre la cual se aplica el peritoneo. (29)

ASPECTOS GENERALES DEL HÍGADO:

- **Forma:** Se compara con la mitad superior del ovoide horizontal, de gran extremo derecho, alargado transversalmente.
- **Coloración:** Rojo pardo.
- **Consistencia:** Friable (desgarrable). Está constituido por un parénquima, rodeado por una fina cápsula fibrosa, llamada cápsula de Glissón.
- **Longitud:** En el adulto mide aproximadamente 26 cm (horizontal) por 15 cm (vertical) en sentido anteroposterior, y 8 cm de espesor a nivel del lóbulo derecho.
- **Peso aproximado:** 1,5 kg. (29)

ESTÁ DIVIDIDO EN CUATRO LÓBULOS

1. **Lóbulo derecho**, situado a la derecha del ligamento falciforme.
2. **Lóbulo izquierdo**, extendido sobre el estómago y situado a la izquierda del ligamento falciforme.
3. **Lóbulo cuadrado**, visible solamente en la cara inferior del hígado; se encuentra limitado por el surco umbilical a la izquierda, el lecho vesicular a la derecha y el hilio del hígado por detrás.
4. **Lóbulo de Spiegel (lóbulo caudado)**, situado entre el borde posterior del hilio hepático por delante, la vena cava por detrás. (28)

IRRIGACIÓN:

El hígado recibe irrigación sanguínea a través de las siguientes dos fuentes:

- La sangre oxigenada que fluye hacia el hígado a través de la arteria hepática.
- La sangre rica en nutrientes que llega al hígado a través de la vena porta hepática. (25)

El hígado contiene aproximadamente una pinta de la sangre total del cuerpo; presenta dos lóbulos principales, los cuales están formados cada uno por ocho segmentos que contienen miles de lobulillos. Estos lobulillos se conectan con pequeños conductos que, a su vez, se conectan con conductos más grandes que, finalmente, forman el conducto hepático común. El conducto hepático común transporta la bilis producida por las células hepáticas hacia la vesícula biliar y el duodeno (la primera parte del intestino delgado), a través del conducto biliar común. (25)

FISIOLOGIA

El hígado desempeña funciones vitales como la síntesis de proteínas plasmáticas, función desintoxicante, almacena vitaminas, glucógeno, entre otros para el buen funcionamiento de las defensas, etc. Además, es el responsable de eliminar de la sangre las sustancias que pueden resultar nocivas para el organismo, transformándolas en otras. (31)

FUNCIONES DEL HÍGADO

El hígado secreta una sustancia denominada bilis, la misma que ayuda a transportar los desechos desde el hígado. Cabe destacar que toda la sangre que sale del estómago y los intestinos pasa por el hígado para su purificación y eliminación de sustancias nocivas para el organismo. (32)

En el hígado se procesa, descompone y se equilibra toda esta sangre, además crea los nutrientes y metaboliza los medicamentos de forma que el cuerpo pueda usarlos sin que resulten tóxicos. Se han identificado más de 500 funciones vitales que realiza el hígado. Algunas de las funciones más conocidas y de mucha importancia son:

- ✓ Producción de bilis, la misma que ayuda a transportar los desechos y a descomponer las grasas en el intestino delgado durante la digestión.
- ✓ Producción de ciertas proteínas para el plasma sanguíneo.
- ✓ Producción de colesterol y proteínas especiales para ayudar a transportar las grasas por todo el cuerpo.
- ✓ Conversión del exceso de glucosa en glucógeno para almacenamiento y equilibra y produce glucosa a medida que se necesita en el cuerpo.
- ✓ Regulación de los niveles de aminoácidos en sangre, que son las unidades formadoras de proteínas.
- ✓ Procesamiento de la hemoglobina para el uso de su contenido de hierro (el hígado almacena hierro).
- ✓ Conversión del amoníaco tóxico en urea (la urea es uno de los productos finales del metabolismo de las proteínas y se excreta en la orina).
- ✓ Depuración de fármacos y otras sustancias tóxicas de la sangre.
- ✓ Regulación de la coagulación sanguínea.
- ✓ Resistencia a las infecciones mediante la producción de factores de inmunidad y eliminación de bacterias del torrente sanguíneo.
- ✓ Depuración de bilirrubina, incluso de los glóbulos rojos. Si existe una acumulación de bilirrubina, la piel y los ojos se ponen amarillos. (32)

Una vez que el hígado ha descompuesto las sustancias nocivas para el organismo, los subproductos se excretan en la bilis o la sangre. Los subproductos biliares ingresan en el intestino y al final, salen del cuerpo en forma de heces. Los subproductos sanguíneos se filtran en los riñones y salen del cuerpo en forma de orina. (32)

FUNCIÓN METABÓLICA.

El hígado recoge por la vena porta, todos los nutrientes absorbidos en el intestino y los metaboliza, de esta forma conseguir que los niveles de estos nutrientes lleguen a la sangre y así poder llegar a los distintos tejidos que del cuerpo. (31)

METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

Es el proceso por el cual los hidratos de carbono son incorporados a nuestro organismo, el objetivo es la conversión de todos los hidratos de carbono en glucosa y obtener así energía. Dentro de esto tenemos a la gluconeogénesis que es la formación de glucosa a partir de ciertos aminoácidos, como el lactato y glicerol.

- ✓ La glucogenólisis es la fragmentación de glucógeno para liberar glucosa en la sangre.
- ✓ La glucogenogénesis o glucogénesis es la síntesis de glucógeno a partir de glucosa. (31)

También en el hígado se regula la concentración de glucosa que hay presente en la sangre circulante (glucemia) dentro de unos rangos bastante estrechos. Para realizar esta función los hepatocitos disponen de una amplia batería enzimática que le permiten llevar a cabo dichos procesos. (32)

ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO.

Luego del proceso digestivo llegan grandes cantidades de glucosa al hígado, esta es rápidamente es metabolizada por los hepatocitos para formar glucógeno. Este

proceso es se lleva a cabo gracias a la hormona insulina, y además permite almacenar una cantidad limitada de glucógeno (aproximadamente un 10% del peso del hígado). (31)

Una vez que se satura el sistema de almacenamiento de glúcidos en forma de glucógeno se forman ácidos grasos a partir de la glucosa, cuando el individuo necesita glucosa al disminuir su glucemia, moviliza el glucógeno para liberar glucosa. (31)

METABOLISMO DE LÍPIDOS

Entre las funciones metabólicas de suma importancia del hígado sobre los lípidos tenemos:

- La capacidad de oxidación de ácidos grasos para formar cuerpos cetónicos.
- Éstos pasan a la sangre y son rápidamente metabolizados por los tejidos.
- Conversión de glúcidos y proteínas en ácidos grasos.
- Formación de lipoproteínas para transportar los ácidos grasos.
- Forman una estructura similar a los quilomicrones, con fosfolípidos, colesterol y proteínas específicas.
- Formación de colesterol y fosfolípidos. El colesterol va a tener diferentes destinos como componente de membranas y de estructuras celulares y su participación en la síntesis de ácidos biliares o en la eliminación de la secreción biliar. (34)

METABOLISMO PROTEICO

Al igual que ocurre con la glucosa, el hígado es el órgano regulador de la cantidad de aminoácidos disponibles en la circulación general. Por esta razón el total de los aminoácidos que alcanzan el hígado son sometidos a diferentes procesos:

- La mayoría de los aminoácidos son sometidos a procesos de desaminación y transaminación de aminoácidos, y una posterior conversión de la parte no nitrogenada en moléculas de carbohidratos o lípidos, que serán almacenados en forma de glucógeno o grasas. Las transaminasas de alanina y aspartato (ALAT/GPT y ASAT/GOT) son un índice de la funcionalidad hepática.
- Formación de urea a partir de NH_3 . De esta manera se elimina una sustancia que es tóxica, especialmente para el tejido nervioso.
- Formación de proteínas. Incluidas las proteínas plasmáticas, entre ellas la albúmina y los factores de la coagulación. (32)

FUNCIÓN SECRETORA

La principal función secretora es la secreción de la bilis.

FUNCIÓN DEFENSIVA.

En el hígado encontramos a los sinusoides en gran cantidad al igual que macrófagos denominados células de Kupfer, estos tiene una gran actividad fagocítica. Gracias a estas células eliminan las partículas y bacterias que hayan podido entrar por vía intestinal y nos protegen de una infección en la circulación general. (32)

DESINTOXICACIÓN:

El hígado desempeña un papel fundamental en la eliminación de sustancias nocivas para el organismo, entre las cuales tenemos al alcohol, drogas y fármacos, disolventes, pesticidas y metales pesados. Cuando nos exponemos a niveles elevados de estos productos químicos, el hígado puede verse saturado. Las toxinas

llegan al hígado a través de la vena porta; éste procesa las sustancias químicas y las excreta en la bilis. (34)

El hígado procesa y excreta derivados tóxicos del metabolismo normal (tales como el amoníaco) y las hormonas sobrantes (hormonas sexuales como el estrógeno). Muchos fármacos como el paracetamol, los medicamentos anti-VIH y ciertos remedios de plantas medicinales se procesan en el hígado y pueden causar daños. Es preciso tener gran cuidado a la hora de combinar múltiples fármacos o plantas medicinales. Si el hígado resulta dañado no es capaz de descomponer y excretar los fármacos con eficiencia, y puede aumentar excesivamente los niveles de medicamento en la sangre e intensificar los efectos secundarios. (34)

HEPATOTOXICIDAD

Se ha descrito a la hepatotoxicidad para referirse a los daños del hígado inclusive por los medicamentos, incluso también, los empleados para tratar la infección por el VIH, pueden causar la hepatotoxicidad. (35)

La hepatotoxicidad se presenta cuando hay una afección o un tratamiento (como los medicamentos o la quimioterapia) los cuales van a provoca un daño en el hígado, por esta razón existen formas de hepatotoxicidad leve y grave, y ambas provocan daño hepático. La forma grave de hepatotoxicidad puede desencadenar una hepatitis o inflamación del hígado. (36)

EPIDEMIOLOGIA

La hepatotoxicidad representa un problema sanitario de primer orden en aumento en las últimas décadas, dado que es una de las principales causas de muerte, un

ejemplo reciente de la importancia de las reacciones adversas hepáticas es el caso de la troglitazona, nuevo antidiabético oral que fue retirado del mercado a los tres años de su comercialización debido a casos de lesión hepática severa con resultado de trasplante hepático e incluso muerte en algunos pacientes. Otros ejemplos de fármacos retirados recientemente del mercado por su potencial hepatotóxico son ebrotidina, tolcapona, nefazodona, tetrabamato, nimesulida, trovafloxacino y lumiracoxib. (27)

FACTORES DE RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD

1. **Factores genéticos:** Determinan la actividad de las vías metabólicas, la efectividad de los factores protectores del organismo y la regulación de la respuesta inmune. La base genética puede condicionar diferencias étnicas en cuanto a susceptibilidad para determinados fármacos, así como la afectación de varios miembros de una misma familia.
2. **Edad:** La incidencia de reacciones adversas es más elevada en los ancianos y esto se atribuye a la prescripción más frecuente, debido al uso de múltiples fármacos y a los efectos indirectos de enfermedades intercurrentes. El riesgo se asocia a reacciones dependientes de la dosis, debido a alteraciones, biodisponibilidad y el metabolismo de los fármacos. En los niños es mucho más rara ya que metabolizan los fármacos con mayor rapidez debido al incremento de las vías metabólicas oxidativas.
3. **Sexo:** La frecuencia de hepatotoxicidad es mayor en las mujeres en edad próxima a la menopausia (predominio en esta edad de la hepatitis autoinmune), por los factores hormonales estos podrían modular el sistema inmune en el sentido de predisponer a sufrir hepatotoxicidad. En el sexo masculino son más frecuentes las alteraciones vasculares de la azatioprina, especialmente tras trasplante renal, y las reacciones por hepatotóxicos ocupacionales.

4. **Estado nutricional:** La obesidad también se predispone al daño hepático, ya sea por su almacenamiento prolongado en el tejido adiposo o por un incremento de la actividad del CYP que lo metaboliza. El ayuno aumenta la actividad del CYP2E1 a la vez que reduce los valores de glutatión, y ambos factores parecen contribuir al mayor riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol en alcohólicos.
5. **Antecedentes de reacción adversa a fármacos:** Estas aumentan el riesgo de reacción a otros fármacos, explicándose por una posible predisposición genética a sufrir una respuesta inmunológica; ya que también pueden existir reacciones cruzadas entre medicamentos de la misma familia y producir daño hepático. (37)

La enfermedad hepática puede alterar la respuesta a los fármacos. Sin embargo, la reserva hepática parece ser grande y la enfermedad hepática tiene que ser grave antes de que se produzcan modificaciones en la metabolización de los fármacos. La capacidad para eliminar un fármaco específico se puede correlacionar o no con la capacidad del hígado para sintetizar sustancias como la albúmina o factores de la coagulación, que tienden a disminuir a medida que la función hepática disminuye.

La respuesta alterada a los fármacos en la enfermedad hepática puede incluir todas o algunas de las modificaciones siguientes:

- ❖ Alteración de la capacidad de eliminación hepática intrínseca (metabolización) debida a una falta o alteración de la función de los hepatocitos.
- ❖ Alteración de la eliminación biliar por obstrucción biliar o anomalías en el transporte (por ejemplo, la rifampicina se excreta inalterada por la bilis y se puede acumular en pacientes con ictericia obstructiva intra o extrahepática).

- ❖ Alteración del flujo sanguíneo hepático por cortocircuito quirúrgico, circulación colateral o mala perfusión con cirrosis e hipertensión portal.
- ❖ Alteración del volumen de distribución de los fármacos por aumento del líquido extracelular (ascitis, edema) y masa muscular disminuida.
- ❖ Reducción de la unión a las proteínas y aumento de la toxicidad de los fármacos que se unen fuertemente a las proteínas (por ejemplo, la fenitoína) por afectación en la producción de albúmina.
- ❖ Aumento de la biodisponibilidad por descenso del metabolismo de primer paso.
- ❖ Reducción de la biodisponibilidad por malabsorción de lípidos en la enfermedad hepática colestásica. (38)

METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS EN EL HÍGADO

El hígado representa un papel central en el metabolismo de la mayoría de los fármacos, los cuales requieren generalmente una biotransformación para que tenga lugar la actividad farmacológica o la excreción. El metabolismo tiene lugar generalmente en dos fases: las reacciones de fase I convierten el fármaco original en un metabolito mediante su oxidación, reducción e hidrólisis. Las reacciones de fase II originan un producto de excreción polar mediante el acoplamiento del fármaco o metabolito con un sustrato endógeno (p. ej., glucuronato o fosfato). (39)

La oxidación en la fase I tiene lugar principalmente por medio del sistema de las monooxigenasas hepáticas (oxidasas de función mixta), un sistema enzimático microsómico complejo centrado en la proteína hémica citocromo P-450. Este sistema está bajo control genético y también es sumamente sensible a la inducción (estimulación) o a la inhibición por muchos factores (p. ej., fármacos, insecticidas, herbicidas, tabaco, caféina). Por tanto, el metabolismo hepático de los fármacos varía ampliamente de unas personas sanas a otras. (39)

Habitualmente, los fármacos son metabolizados sin lesionar el hígado. Algunos fármacos producen hepatotoxicidad relacionada con la dosis. Sin embargo, muchas reacciones hepatotóxicas a fármacos se producen sólo en una minoría de personas y son imprevisibles. El daño que producen los fármacos puede ir desde una lesión leve que afecta tanto a la célula del hígado como a los conductos biliares con elevación de las enzimas del hígado (transaminasas, fosfatasa alcalina y gama glutamil transferasa). Sin embargo el daño puede ser tan severo como un cuadro de hepatitis fulminante o hasta desarrollar una enfermedad crónica (hepatitis crónica) y llegar a la cirrosis hepática. (39)

La primera señal de daño al hígado es un aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas en la sangre. Cuando el hígado está lesionado, las enzimas son liberadas al torrente sanguíneo, en donde pueden medirse sus concentraciones con análisis de sangre llamados pruebas funcionales hepáticas las mismas que nos darán valores cuantitativos. Para determinar las concentraciones de las enzimas examinadas regularmente las vamos hacer en:

- Alanina-aminotransferasa (ALT).
- Aspartato-aminotransferasa (AST).
- Gamma-glutamilttransferasa (GGT).

Los signos y síntomas en cuanto a la hepatotoxicidad varían según el grado de daño en el hígado, entre los síntomas más relevantes tenemos:

- Náusea
- Vómito
- Dolor abdominal
- Falta de apetito
- Diarrea
- Sensación de cansancio o debilidad
- Ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos)
- Hepatomegalia (aumento del volumen del hígado). (40)

DETOXIFICACIÓN

Es el proceso de los fármacos se produce en el hígado, por tal motivo es el principal órgano diana de posibles reacciones adversas es considerable el número de fármacos que se han relacionado con hepatotoxicidad. Su principal causa es la frecuencia con la que ciertos medicamentos son administrados por los pacientes y estos causan un determinado tipo de hepatopatía. La hepatotoxicidad es uno de los motivos más frecuentes de retirada de fármacos del mercado por sus posibles efectos tóxicos en las fases preclínica y clínica. (40)

HEPATOTOXICIDAD POR FÁRMACOS ESPECÍFICOS

- ❖ **Paracetamol:** Produce necrosis hepática centro lobulillar grave cuando de ingiere en cantidades grandes, una sola dosis de 10- 15 gr. Produce insuficiencia hepática, mientras que para que se produzca un trastorno letal se necesita unos 25 gr o más.
- ❖ **Antidepresivos:** Especialmente los inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos en mayor frecuencia que los inhibidores de re captación de serotonina.
- ❖ **Antidiabéticos orales:** Existen evidencias en las que metformina causa alteraciones en el perfil hepático de predominio.
- ❖ **Anticonvulsivantes como la Fenitoína:** Tiene un efecto toxico y produce un aumento predominante de transaminasas y aumento de FAL (Fosfatasa alcalina) no infrecuente. (41)

LESIÓN HEPÁTICA Y CONSECUENCIAS DE LA HEPATOTOXICIDAD

La lesión al daño hepático es causada por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. Estas reacciones adversas que afectan al hígado son

más difíciles de definir, por lo que ha sido establecido por consenso e incluye, al menos, una de las siguientes alteraciones de los análisis bioquímicos hepáticos:

- 1) aumento de alanino-aminotransferasa superior a dos veces el límite alto de la normalidad,
- 2) aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica más de dos veces el límite alto de la normalidad,
- 3) aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el límite alto de la normalidad. (42)

2.3 HIPÓTESIS O SUPUESTOS

HIPOTESIS ALTERNA (H1): El perfil hepático se altera con la hepatotoxicidad.

HIPOTESIS ALTERNA (Ho) El perfil hepático no se altera con la hepatotoxicidad.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 NIVEL Y TIPO DE INVESTIGACIÓN.

En el presente trabajo de investigación acoge el enfoque predominante cuantitativo, se dará a través de técnicas estadísticas que se aplicaran en la recolección de los resultados ya que nos va arrojar valores, por tal motivo es una investigación cuali-cuantitativa, porque se determinará valores de perfil hepático en pacientes que toman anticonvulsivantes y que asisten a la consulta externa del Hospital General Docente Ambato en el periodo Abril-Septiembre 2016.

3.1 MODALIDAD DE INVESTIGACIÓN

3.1.1 INVESTIGACIÓN DE CAMPO

Constituye un proceso sistemático y riguroso de recolección tratamiento, análisis y presentación de datos ya que para la obtención de las muestras tomamos contacto directo con las pacientes que asisten a la consulta externa y están recibiendo terapia anticonvulsivante en el Hospital General Docente Ambato, provincia de Tungurahua durante el periodo Abril – Agosto 2016 para obtener información de acuerdo con los objetivos planteados en el proyecto.

3.1.2 INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL Y BLIBLIOGRÁFICA

Porque esta investigación tiene el propósito de detectar, ampliar y profundizar los diferentes enfoques, teorías, conceptualizaciones y criterios de diversos autores sobre la terapia anticonvulsivante, además de indagar en libros, revistas, internet, que servirán para ampliar y profundizar la investigación.

3.1.3 INVESTIGACIÓN DE LABORATORIO

Porque se realizaron exámenes de laboratorio a los pacientes que acuden a la consulta externa de neurología y están tomando terapia anticonvulsivante, para poder determinar y cuantificar los valores obtenidos del perfil hepático.

3.1.4 INVESTIGACIÓN EXPERIMENTAL

Porque se realiza los análisis del perfil hepático en el laboratorio del Hospital General Docente Ambato y además se determinará la población para obtener resultados favorables en el estudio que se está ejecutando.

3.2 SELECCIÓN DEL ÁREA O ÁMBITO DE ESTUDIO.

3.2.1 DELIMITACIÓN ESPACIAL

El estudio se llevó a cabo, con todos los pacientes que acudieron a la consulta externa del área de Neurología, los mismos que se encuentran recibiendo terapia anticonvulsivante en el Hospital General Docente Ambato en el periodo Abril- Agosto 2016.

3.2.2 DELIMITACIÓN TEMPORAL

Abril- Agosto 2016

3.3 POBLACIÓN.

La población que se utilizó fue de 400 pacientes de los dos sexos, que fluctúan entre 15 a 65 años de edad, todos los pacientes que asisten a la consulta externa y están recibiendo terapia anticonvulsivante en el Hospital General Docente Ambato.

3.3.1 CRITERIO DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los pacientes con diagnóstico de epilepsia que asisten a la consulta externa y reciben terapia anticonvulsivante en el Hospital General Docente Ambato en estudio.

- Personas que tenga epilepsia.
- Pacientes que haya aceptado realizarse las pruebas mediante el Consentimiento informado

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. El paciente no quiera someterse a la realización de exámenes hepáticos.
2. Paciente con otros diagnósticos que no sea epilepsia. (migraña, cefalea, neuralgia).
3. Pacientes que consuman otros medicamentos además de los anticonvulsivantes.
4. Pacientes que se auto mediquen.

3.3.2 DISEÑO MUESTRAL

En el estudio que se realizó se tomó una población de 400 pacientes que acudieron a la consulta externa de Neurología en el Hospital General Docente Ambato, en todo el mes de Junio y Julio del presente año, de ahí en base a los criterios antes mencionados, se determinó una muestra de 70 pacientes que en su diagnóstico presentan epilepsia.

3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

3.4.1 VARIABLE DEPENDIENTE: PERFIL HEPATICO

CONCEPTUALIZACIÓN	CATEGORIAS	INDICADORES	ÍTEMS BÁSICOS	TÉCNICAS	INSTRUMENTOS
<p>El perfil hepático son un grupo de exámenes de sangre diseñado específicamente para evaluar si el hígado funciona o no correctamente.</p> <p>Este examen nos permite determinar enfermedades hepáticas</p>	<p>Exámenes de sangre.</p> <p>Funcionamiento hepático.</p> <p>Determinación de enfermedades hepáticas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT). • Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT). • Bilirrubina total. (BT) • Bilirrubina directa. (BD) • Tiempo de protrombina (TP) 	<p>¿Porque el perfil hepático nos permite diagnosticar si existe o no patologías en los pacientes que reciben tratamiento con medicamentos anticonvulsivantes en el hospital general docente Ambato?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Observación • Experimentación mediante pruebas de perfil hepático. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hojas de registro de los exámenes de laboratorio. • Cuaderno de notas

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

3.4.2 VARIABLE INDEPENDIENTE: HEPATOTOXICIDAD

CONCEPTUALIZACIÓN	CATEGORIAS	INDICADORES	ÍTEMS BÁSICOS	TÉCNICAS	INSTRUMENTOS
<p>La hepatotoxicidad es una lesión o daño hepático causada por la exposición a un medicamento utilizados con fines profilácticos y terapéuticos en la fase preclínica o clínica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición a medicamentos • Fase preclínica. • Fase clínica 	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos. • Antidiabéticos orales. • Anticonvulsivantes. • Funcionamiento del tratamiento. • Investigación de laboratorio. • Dosis cómo el cuerpo absorbe el fármaco; • cómo el cuerpo usa el fármaco; • cómo el fármaco se disemina en el cuerpo. 	<p>¿Los tratamientos con medicamentos anticonvulsivantes pueden encaminar a hepatotoxicidad por fármacos?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Experimentación • Observación 	<ul style="list-style-type: none"> • Hojas de registro de resultados de los exámenes de laboratorio. • Cuaderno de registro

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

3.5 DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

3.5.1 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PREGUNTAS BÁSICAS	DESCRIPCIÓN
¿Para qué desarrollar?	Para alcanzar los objetivos de la investigación.
¿Sobre qué personas?	Pacientes que tengan epilepsia.
¿Sobre qué aspectos se investigara?	Sobre el perfil hepático y su relación con la hepatotoxicidad en pacientes con terapia anticonvulsivante.
¿Quién?	El investigador
¿Cuándo?	Periodo Abril- Agosto 2016.
¿Dónde?	Laboratorio Clínico del Hospital General Docente Ambato
¿Cómo?	Mediante análisis de pruebas de laboratorio.

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

La presente investigación se realizó en el Laboratorio Clínico del Hospital General Docente Ambato en el período Abril- Agosto 2016, durante el mes de Junio y Julio se realizó la parte práctica, en este tiempo se realizara también el análisis e interpretación de los resultados obtenidos en el laboratorio.

Se recibió 70 muestras seleccionadas para determinación de perfil hepático para poder determinar si existe o no toxicidad en los pacientes que toman terapia anticonvulsivante. Para poder realizar el estudio de investigación tomamos en cuenta una guía práctica y un esquema que debemos seguir:

1. Se presentó una solicitud al Dr. Carlos López Director del Hospital General Docente Ambato para que me conceda la apertura para ejecutar el proyecto de investigación con el tema: **“DETERMINACIÓN DEL**

PERFIL HEPÁTICO Y SU RELACIÓN CON LA HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TERAPIA ANTICONVULSIVANTE QUE ASISTEN AL HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO”.

2. La misma solicitud fue aceptada por la Dra. Naranjo luego paso a la dirección médica a cargo del Dr. Galo Vinueza y fue aceptada para que realice el estudio, finalmente el oficio paso a la MD. Ana Lucia Guerra Directora del Laboratorio Clínico del Hospital General Docente Ambato para la finalizar la autorización y que ella me permita realizar la investigación en el área de Química Clínica del Laboratorio antes mencionado.
3. Seleccionamos la población y muestra con el cual se va a trabajar en el proyecto de investigación en este caso los pacientes que acuden a la consulta externa de Neurología con la Dra. MD Myriam Cruz.
4. Que el paciente haya firmado el Consentimiento Informado y este en acuerdo a realizarse el estudio mediante el análisis en sangre que se le va a realizar.
5. Las pruebas químicas que se va a realizar (BT, BD.TGO, TGP. TP).
6. Utilizar Normas de Bioseguridad
 - ✓ Gorro
 - ✓ Mascarilla
 - ✓ Mandil
 - ✓ Zapatones
 - ✓ Guantes

3.5.2 PRESENTACIÓN DE DATOS

En el presente proyecto de investigación se tomó de referencia lo siguiente:

- Representación escrita
- Representación tabular
- Representación gráfica

SANGRE

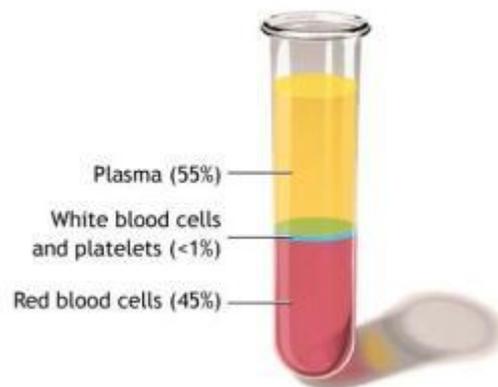
La sangre es un tejido líquido que recorre el organismo, a través de los vasos sanguíneos, transportando células y todos los elementos necesarios para realizar

sus funciones vitales. La cantidad de sangre está en relación con la edad, el peso, sexo y altura. Un adulto tiene entre 4,5 y 6 litros de sangre, el 7% de su peso. (43)

LAS PARTES DE LA SANGRE

Si se toma una muestra de sangre y se deja reposar (tras añadir un anticoagulante, claro), al cabo de un tiempo se habrá separado sus dos porciones: el líquido y las células.

También se puede lograr esto de forma más rápida mediante un centrifugado, es decir, introduciendo el tubo de ensayo con sangre en una centrifugadora, que es un instrumento que hace girar a gran velocidad los tubos que contiene. Esto hace que la fuerza del giro (fuerza centrífuga) empuje a los componentes de la sangre hacia el fondo, de forma que los más pesados se depositarán antes. Así, la parte más pesada de la sangre (las células) quedará en el fondo y, sobre ella, se situará el líquido, mucho más ligero. (44)



Las células, además, quedarán separadas, de forma que los glóbulos rojos se sitúan en el fondo y sobre ellos se formará una fina capa blanca, compuesta por glóbulos blancos y plaquetas.

El líquido que queda sobre las células se llama PLASMA SANGUÍNEO y es traslúcido y de color levemente amarillento. En consecuencia, la sangre está

constituida por dos porciones, una sólida, formada por las células (glóbulos rojos, blancos y plaquetas), y otra líquida, que se denomina plasma. (45)

PLASMA SANGUÍNEO

Es el componente más abundante de la sangre, ya que supone aproximadamente el 55% del volumen total de la misma. Este es un líquido amarillento, constituido en un 90% de agua, junto a una gran variedad de sustancias, entre las que destacan las proteínas.

Las proteínas plasmáticas representan el 7% del total del plasma (lo que supone entre 50 y 75 g/l) y los principales tipos son las albúminas y las globulinas. La principal función de las albúminas es el transporte de diferentes sustancias, mientras que entre las globulinas se encuentran los conocidos anticuerpos, además de otras sustancias de función defensiva. (45)

El 3% restante del plasma está formado por lípidos, glucosa, hormonas, vitaminas, sales minerales, gases, productos de desecho y otras sustancias ingeridas por el individuo, desde alcohol a medicamentos.

COMPOSICIÓN DEL PLASMA

El plasma es un fluido coloidal de composición compleja conteniendo numerosos componentes. Para su estudio, se los puede dividir en componentes orgánicos e inorgánicos.

- ❖ **Componentes orgánicos:** El plasma es una mezcla de proteínas, enzimas, aminoácidos, glúcidos, lípidos, hormonas, bilirrubina, anticuerpos, y urea.

- ❖ **Componentes inorgánicos:** Gases en disolución y sustancias inorgánicas como sodio, potasio, cloruro de calcio, carbonato y bicarbonato y otras sales, hidrogeniones y PH. (46)

MUESTRAS SANGUÍNEAS

La sangre es el fluido más utilizado, la técnica que se utiliza es la venopunción se debe estandarizar en términos de la hora de recolección, además se debe definir muy bien los protocolos de recolección de muestra, el tiempo de aplicación del torniquete, la postura durante la toma de sangre, la temperatura, almacenamiento.

POSICIÓN DEL PACIENTE

Debe tranquilizar al paciente, ya que el estrés provocado por la flebotomía puede afectar los resultados del laboratorio como cambios en la concentración de catecolaminas y gases en sangre, las modificaciones posicionales afecta a: Albúmina, proteínas, diversas enzimas, calcio, bilirrubina, colesterol, triglicéridos, angiotensina, aldosterona y renina.

3.5.3 TOMA DE MUESTRA DE SANGRE

Materiales que se necesitan para la venopuncion:

- ✓ Jeringa estéril desechable de 10 cc.
- ✓ Aguja hipodérmica
- ✓ Torundas
- ✓ Alcohol
- ✓ Tubo al vacío tapa roja
- ✓ Tubo de 3ml con anticoagulante tapa celeste.
- ✓ Torniquete

- ✓ Curitas
- ✓ Gradilla

3.5.4 EQUIPOS:

ROCHE HITACHI

- ✓ COBAS 6000
- ✓ C 501

SYSMEX

- ✓ CA. 600

3.5.5 REACTIVOS:

PRUEBA	REACTIVO	CALIBRADOR	CONTROL
Bilirrubina directa	BILD2	C.f.a.s.	PreciControl ClinChem Multi 1
Bilirrubina total	BILT3	C.f.a.s.	PreciControl ClinChem Multi 1
TGO	ASTL	C.f.a.s.	PreciControl ClinChem Multi 1
TGP	ALTL	C.f.a.s.	PreciControl ClinChem Multi 1
TP	Innovid liofilizado	P.T- Multicalibrador	Plasma control N o Dade Citrol nivel 1

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

3.5.6 DETERMINACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO:

FASE PREANALÍTICA

PREPARACIÓN AL PACIENTE:

1. Hay que dirigirse al paciente e informarle sobre el procedimiento a que va a ser sometido, se debe tranquilizarle, eliminando en lo posible su tensión.
2. Se ha de colocar adecuadamente al paciente, para tener acceso fácil y cómodo a la fosa antecubital.
3. Hay que preparar todo el material, incluidos los tubos para recogida de la muestra, el torniquete, jeringas, tubos, alcohol, gradilla, curitas, cuando sea necesario, la aguja estéril para extracción de sangre y dispositivo utilizado para fijar la aguja al tubo de extracción al vacío.

TÉCNICAS DE VENOPUNCION:

4. Colocamos el torniquete a 5 centímetros por encima del lugar de la punción.
5. Pedimos al paciente que apriete el puño lo que ara ingurgitar las venas.
6. Se escoge una vena apropiada para la punción.
7. Con el dedo índice de la mano izquierda, se palpa el brazo hasta encontrar la mejor vena.
8. Se limpia la zona de punción con alcohol al 70 % no se debe volver a tocar dicha zona.
9. Se fija firmemente la vena tanto por encima como por debajo del lugar de punción.
10. Se realiza la venopunción.
 - a) Se penetra a través de la piel con la aguja formando un ángulo de aproximadamente 15° con el brazo y con el bisel hacia arriba. Se sigue la dirección de la vena con la aguja.

- b) Se introduce la aguja con suavidad pero con la suficiente rapidez para reducir las molestias del paciente.
 - c) Si se utiliza una jeringa, se tira hacia atrás del émbolo, con tensión lenta y uniforme a medida que la sangre va fluyendo en su interior.
 - d) Si se utiliza un tubo al vacío, en cuanto la aguja haya penetrado en la vena, se dirigirá el tubo todo lo posible hacia delante en el dispositivo de sujeción. Al mismo tiempo se sujeta tenuemente la aguja en su lugar. Una vez que haya llenado el tubo, se retira, cogiéndolo por su extremo y tirando suavemente.
11. Una vez que se haya extraído toda la muestra, hay que indicar al paciente que relaje el puño y que no bombee con la mano.
 12. Se coloca suavemente sobre el punto de la punción una bola de algodón estéril. Se extrae la aguja y a continuación se ejerce presión sobre la zona.
 13. Se coloca un curita el brazo.
 14. Se mezclan los tubos con el anticoagulante. Si la muestra ha sido extraída con jeringa, se depositará la sangre a los tubos correspondientes tomando las debidas precauciones para evitar la hemólisis de las muestras.
 15. Se observara el estado del paciente; por ejemplo, si se ha mareado y si la hemorragia está controlada.
 16. Se elimina el material contaminado: agujas, jeringas, algodones, etc.
 17. Se etiqueta y codifica los tubos con el nombre del paciente el número.
 18. Se procesa en el laboratorio.

CENTRIFUGACIÓN:

La centrífuga es un equipo de laboratorio que genera movimientos de rotación, tiene el objetivo de separar los componentes que constituyen una sustancia. En el laboratorio clínico es utilizado para el análisis de la sangre ya que permite separar el plasma de los otros componentes de la sangre. (Glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, entre otros).

❖ **Tubo tapa celeste**

- ❖ El tubo que contiene sangre más anticoagulante se debe centrifugar a 1.500-2.000 r.p.m. durante 10-15 minutos.

❖ **Tubo tapa roja**

- ❖ Se deja que la sangre transferida a un tubo sin anticoagulante hasta que se coagule completamente en el tubo. Se debe centrifugar a 3.000 r.p.m. durante 10 minutos.

FASE ANALÍTICA

TÉCNICA DE CENTRIFUGACIÓN.

1. Verificamos que la coagulación este en los tubos de tapa roja cuando al agitar el tubo no rezuma sangre.
2. Retira el tapón de goma de cada tubo.
3. Cargamos la centrifuga con las muestras de sangre correctamente y ciérrela.
4. Asegúrese que la centrifuga este bien cerrado.
5. Accionamos el interruptor de encendido, fijando previamente la velocidad y el tiempo de centrifugación.
6. Observe detenidamente el funcionamiento.
7. Esperar a que la centrifuga frene en su totalidad y retirar los tubos uno por uno.

SEPARACION DEL PLASMA

- Se puede extraer entonces empleando una pipeta Pasteur o un absolvedor y se transfiere a un tubo de almacenamiento estéril para el estudio.

SEPARACION DEL SUERO

- El suero luego de la centrifugación se extrae entonces empleando una pipeta Pasteur o un absolvedor y se transfiere a un tubo de almacenamiento estéril para el estudio. (47)

3.5.8 PARTE EXPERIMENTAL:

BILIRRUBINA TOTAL

- ❖ 250 tests
- ❖ Calibrator f.a.s.
- ❖ PreciControl ClinChem Multi 1
- ❖ Diluent NaCl 9 % (50 mL)

USO PREVISTO

Prueba in vitro para la determinación cuantitativa de la bilirrubina total en suero y plasma humanos en los sistemas Roche/Hitachi cobas c.

PRINCIPIO DEL TEST

- Método diazo (especial).
- En un medio fuertemente ácido (pH 1-2) y en presencia de un agente disolvente adecuado, la bilirrubina total se acopla a un ión de diazonio.



- La intensidad cromática de la azobilirrubina producida es proporcional a la concentración de bilirrubina total y puede medirse fotométricamente.

REACTIVOS - SOLUCIONES DE TRABAJO

- R1 Acido sulfámico (H₃NO₃S): 110 mmol/L; tampón de acetato sódico (C₂H₃NaO₂): 85 mmol/L; agente tensioactivo; disolvente
- R2 Ión diazonio: 3 mmol/L; HCl: 100 mmol/L

R1 está en la posición B y R2 en la posición C.

DEFINICIÓN DEL TEST EN LOS ANALIZADORES COBAS C 501/502

- Tipo de medición 2 puntos finales
- Tiempo de reacción /10 / 10-31 (STAT 5 / 10-31)
- Puntos de medición
- Longitud de onda (sub/princ) 600/546 nm
- Dirección de reacción Incremento
- Unidades $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL, mg/L)

Pipeteo de reactivo		Diluyente (H ₂ O)	
R1	120 μL	-----	
R2	31 μL	-----	
Volúmenes de muestra	Muestra	Dilución de muestra	
		Muestra	Diluyente (NaCl)
Normal	2 MI	----	-----
Disminuido	4 μL	15 MI	135 MI
Aumentado	4 μL	----	-----

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: Inserto COBAS

CONTROL DE CALIDAD

Para el control de calidad, emplear los controles indicados en la sección “Información de pedido”.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer mediciones correctivas en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Sírvase cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

CÁLCULO

Los analizadores Roche/Hitachi cobas c calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra.

FACTORES DE CONVERSIÓN:

- $\mu\text{mol/L} \times 0.0585 = \text{mg/dL}$
- $\text{mg/dL} \times 10 = \text{mg/L}$
- $\text{mg/dL} \times 17.1 = \mu\text{mol/L}$

VALORES TEÓRICOS

- Hombres hasta 1.4 mg/dL
- Mujeres hasta 0.9 mg/dL

BILIRRUBINA DIRECTA

- ❖ 350 test
- ❖ Calibrator f.a.s.
- ❖ PreciControl ClinChem Multi 1

USO PREVISTO

Prueba in vitro para la determinación cuantitativa de la bilirrubina directa en suero y plasma humanos en los sistemas Roche/Hitachi cobas c.

PRINCIPIO DEL TEST

Método diazo.

- En un tampón ácido, la bilirrubina conjugada y la bilirrubina (bilirrubina directa) reaccionan directamente con la sal de 3,5-diclorofenildiazonio para formar azobilirrubina de color rojo.



- La intensidad cromática del colorante azoico rojo es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina directa (conjugada) que se mide fotométricamente.

Nota: Bajo la influencia de la luz azul, utilizada por ejemplo en la fototerapia de neonatos, una parte de la bilirrubina sin conjugar se transforma a un isómero hidrosoluble denominado fotobilirrubina que es un sustrato para pruebas de bilirrubina directa. Esta fracción es detectada por la BILD2 y puede llevar a resultados superiores a los normales en niños sanos.

REACTIVOS - SOLUCIONES DE TRABAJO

- ❖ R1 Ácido fosfórico: 85 mmol/L; HEDTA: 4.0 mmol/L; NaCl 50 mmol/L; detergente; pH 1.9
- ❖ R2 3,5-diclorofenildiazonio: 1.5 mmol/L; pH 1.3

R1 está en la posición B y R2 en la posición C.

DEFINICIÓN DEL TEST EN LOS ANALIZADORES COBAS C 501/502

- Tipo de medición 2 puntos finales
- Tiempo de reacción/ 10 / 10/13 Puntos de medición
- Longitud de onda (sub/princ) 800/546 nm
- Dirección de reacción Increase
- Unidades (mg/dL, mg/L)

PIPETEO DE REACTIVO		DILUYENTE (H2O)	
R1	120 µL	-----	
R2	24 µL	-----	
Volúmenes de muestra	Muestra	Dilución de muestra	
		Muestra	Diluyente (H2O)
Normal	6.7 µL	----	-----
Disminuido	3.4 µL	----	-----
Aumentado	6.7 µL	----	-----

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: Inserto COBAS

CÁLCULO

Los analizadores Roche/Hitachi cobas c calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra.

Factores de conversión:

- $\mu\text{mol/L} \times 0.0585 = \text{mg/dL}$
- $\text{mg/dL} \times 10 = \text{mg/L}$
- $\text{mg/dL} \times 17.1 = \mu\text{mol/L}$

VALORES TEÓRICOS

- Bilirrubina directa ≤ 0.30 mg/dL

AST (GOT)

(ASPARTATO AMINOTRANSFERASA)

- ❖ 500 tests
- ❖ Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)
- ❖ Preci Control ClinChem Multi 1
- ❖ Diluent NaCl 9 % (50 mL)

USO PREVISTO

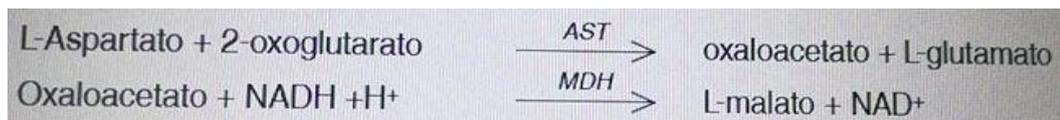
Test in vitro para la determinación cuantitativa de la aspartato aminotransferasa (AST) en suero y plasma humanos en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

PRINCIPIO DE TEST

El presente test cumple con las recomendaciones de la IFCC, si bien su estabilidad y funcionamiento han sido mejorados.

La AST de la muestra cataliza la transferencia de un grupo amino entre L-aspartato y 2-oxoglutarato para obtener oxaloacetato y L-glutamato.

A continuación y en presencia de la malato deshidrogenasa (MDH), el oxaloacetato reacciona con NADH para formar NAD⁺.



La velocidad de oxidación de NADH es directamente proporcional a la actividad catalítica de la AST. Se determina midiendo la reducción de la absorbancia.

REACTIVOS - SOLUCIONES DE TRABAJO

- **R1** Tampón TRIS: 264 mmol/L, pH 7,8 (37 °C); L-aspartato: 792 mmol/L; MDH (microorganismos): $\geq 24 \mu\text{kat/L}$; LDH (microorganismos): $\geq 48 \mu\text{kat/L}$; albúmina (bovina): 0,25 %; conservante
- **R2** NADH: $\geq 1,7 \text{ mmol/L}$; 2-oxoglutarato: 94 mmol/L; conservante

DEFINICIÓN DEL TEST EN EL ANALIZADOR COBAS C501/502

- Tipo de medición Cinética A
- Tiempo de reacción 10/18-46 (STAT 7/18-46)
- Puntos de medición
- Longitud de onda (sub/princ) 700/340 nm
- Dirección de reacción Disminución
- Unidades U/L ($\mu\text{kat/L}$)

PIPETEO DE REACTIVO		DILUYENTE (H2O)	
R1	40 μL	51 μL	
R2	17 μL	20 μL	
Volúmenes de muestra	Muestra	Dilución de muestra	
		Muestra	Diluyente (NaCl)
Normal	9 MI	—	—
Disminuido	9 μL	15 μL	135 μL
Aumentado	18 μL	—	—

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: Inserto COBAS

CÁLCULO

Los analizadores Roche/Hitachi **cobas c** calculan automáticamente la concentración de analito de cada muestra.

Factor de conversión: $U/L \times 0,0167 = \mu\text{kat/L}$

VALORES TEÓRICOS

De acuerdo al método estándar optimizado (comparable con el método IFCC sin activación por fosfato de piridoxal):

- Hombres: hasta 40 U/L
- Mujeres: hasta 32 U/L

ALT (GPT) (ALANINA AMINOTRANSFERASA)

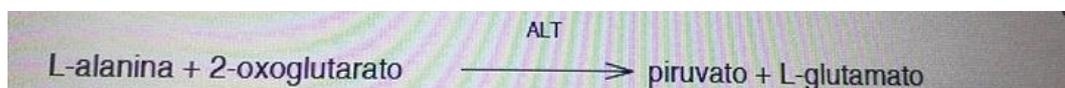
- ❖ 500 tests
- ❖ Calibrator f.a.s.
- ❖ PreciControl ClinChem Multi 1
- ❖ Diluent NaCl 9 % (50 mL)

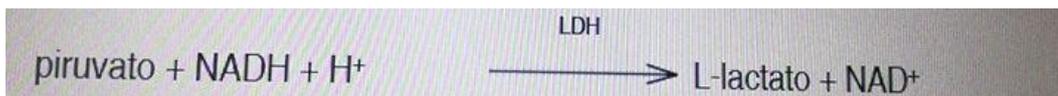
USO PREVISTO

Test in vitro para la determinación cuantitativa de la alanina aminotransferasa (ALT) en suero y plasma humanos en los sistemas Roche/Hitachi **cobas c**.

PRINCIPIO DEL TEST

El presente test cumple con las recomendaciones de la IFCC, si bien su estabilidad y funcionamiento han sido mejorados. La ALT cataliza la reacción entre la L-alanina y el 2-oxoglutarato. El piruvato formado es reducido por NADH en una reacción catalizada por lactato deshidrogenasa (LDH) para formar L-lactato y NAD⁺.





La velocidad de oxidación de NADH es directamente proporcional a la actividad catalítica de la ALT. Se determina midiendo la reducción de la absorbancia.

REACTIVOS - SOLUCIONES DE TRABAJO

- R1 Tampón TRIS: 224 mmol/L, pH 7.3 (37 °C); L-alanina: 1120 mmol/L; albúmina (bovina): 0.25 %; LDH (microorganismos): $\geq 45 \mu\text{kat/L}$; estabilizadores; conservante
- R2 2-oxoglutarato: 94 mmol/L; NADH: $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$; aditivos; conservante.

R1 está en la posición B y R2 está en la posición C.

DEFINICIÓN DEL TEST EN EL ANALIZADOR COBAS C 501

- Tipo de medición Cinética A
- Tiempo de reacción / Puntos 10 / 18-46
- Medición
- Longitud de onda (sub/princ) 700/340 nm
- Dirección de la reacción Disminución
- Unidades U/L ($\mu\text{kat/L}$)

PIPETEO DE REACTIVO		DILUYENTE (H ₂ O)	
R1	59 μL	32 μL	
R2	17 μL	20 μL	
Volúmenes de muestra	Muestra	Dilución de muestra	
		Muestra	Diluyente (NaCl)
Normal	9 Ml	—	—

Disminuido	9 µL	15 µL	135 µL
Aumentado	9 µL	—	—

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: Inserto COBAS

CÁLCULO

Los analizadores Roche/Hitachi cobas c calculan automáticamente la actividad de analito de cada muestra.

Factor de conversión: $U/L \times 0.0167 = \mu\text{kat/L}$

VALORES TEÓRICOS

De acuerdo al método estándar optimizado (comparable con el método IFCC sin activación por fosfato de piridoxal13):

- Hombres hasta 41 U/L
- Mujeres hasta 33 U/L

TP

(TIEMPO DE PROTROMBINA)

Para la determinación, en plasmas humanos del Tiempo de protrombina (TP).

PRINCIPIO DEL MÉTODO.

Mediante la incubación del plasma con las cantidades optimas de protrombina y calcio se desencadena el proceso de coagulación. Se mide el tiempo utilizado hasta la formación del coagulo.

REACTIVO COMPOSICIÓN.

El reactivo de Innovid liofilizado de factor tisular humano recombinante y fosfolípidos sintéticos (Promboplastina), iones de calcio, una unión neutralizante de heparina, tampón y estabilizadores (albumina de suero bobino).

PROCEDIMIENTO.

Precalentar el reactivo Dade Innovid a -7C

Pipetear en un tubo de plástico lo siguiente.

	MUESTRA DE TEST	CONTROL
Plasma	0,1ml	----
Control	----	0,1ml
Incubar la muestra en los Tubos de 1 a 2 minutos a 37 C		
Agregar rápidamente el reactivo Dade Innovid precalentado	0,2 ml	0,2 ml

Al agregar el reactivo activar rápidamente el cronometro. Medir el tiempo necesario para la formación del coagulo.

CONTROL DE CALIDAD INTERNO

- Plasma control N o Dade Ci-trol Nivel 1
- PT-multicalibrador

Los controles se debe usar al comienzo de cada test para cada cambio de reactivo y por lo menos una vez cada 8 horas durante un análisis (uno en el rango normal

y uno en el rango patológico) los controles deben ser tratados igual que las muestras a investigar.

Cada laboratorio deberá determinar sus propios intervalos de confianza para los controles. Para cada nuevo lote de reactivo o de controles se debe definir un nuevo intervalo de control. Este rango corresponde por lo general a $\pm 2,5$ de desviación estándar del valor promedio de los controles

Si los valores de control quedan fuera del intervalo establecido verifique el coagulometro, los controles y el reactivo. No valide los resultados del paciente hasta haber identificado y corregido la causa de la desviación.

Rango de referencia: 12 - 15 segundos.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS.

3.6.1 PROCESOS DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

En el presente Proyecto de Investigación se utilizó el Consentimiento Informado previo a la obtención del título de Licenciado en Laboratorio Clínico, para dar a conocer a los pacientes que asisten a consulta externa en Neurología en el Hospital General Docente Ambato la práctica que se les va a realizar y pedirles de la manera más comedida el respectivo consentimiento para realizar mi investigación. Los resultados obtenidos en el estudio se los dará a conocer a los pacientes y solo hará en forma confidencial.

3.6.2 CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN

Se guardara absoluta discreción de la información de cada uno de los pacientes que han participado en la investigación de la misma manera se tendrá absoluto derecho de reservación de la identidad del paciente y de los resultados obtenidos.

3.6.3 ARTÍCULOS LEGALES

DE LOS MEDICAMENTOS

Art. 20.- Para fines de aplicación de la ley se entenderá como medicamentos esenciales aquellos que satisfacen las necesidades de la mayor parte de la población y que por lo tanto deben estar disponibles en todo momento, en cantidades adecuadas, en formas de dosificación apropiadas y a un precio que esté al alcance de todas las personas.

Art. 21.- En las instituciones públicas del sistema nacional de salud, la prescripción de medicamentos se hará obligatoriamente de acuerdo a los protocolos y esquemas de tratamiento legalmente establecidos y utilizando el nombre genérico o la denominación común internacional del principio activo.

Art. 22.- Se entiende por farmacovigilancia de medicamentos de uso y consumo humano, a la actividad de salud pública destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados.

La farmacovigilancia sirve para orientar la toma de decisiones que permitan mantener la relación beneficio - riesgo de los medicamentos en una situación favorable o bien suspender su uso cuando esta relación sea desfavorable, y contribuye con elementos para ampliar las contraindicaciones en caso de que se presenten.

Art. 23.- Los estudios de utilización de medicamentos se realizarán en las etapas de comercialización, distribución, dispensación y uso de fármacos en el país, con énfasis especial en los efectos terapéuticos, consecuencias sociales y económicas derivadas de su uso o consumo.

Art. 24.- La autoridad sanitaria nacional emitirá las directrices y normas administrativas necesarias respecto a los procedimientos para la obtención del requisito sanitario de medicamentos en general. (48)

CAPÍTULO IV

4.1 INTERPETACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Este proyecto tuvo como objetivo determinar el perfil hepático y relacionarlo con la hepatotoxicidad en pacientes con terapia anticonvulsivante que asisten al Hospital General Docente Ambato

Todos los resultados obtenidos en el análisis son de vital importancia, ya que de esta manera permitió frenar y disminuir el aumento o apariciones de nuevas patologías enfermedades hepáticas, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

La información recopilada para el desarrollo del presente análisis fue obtenida mediante cuantitativos, de esta forma obteniendo resultados en la confirmación de mis objetivos planteados en mi investigación.

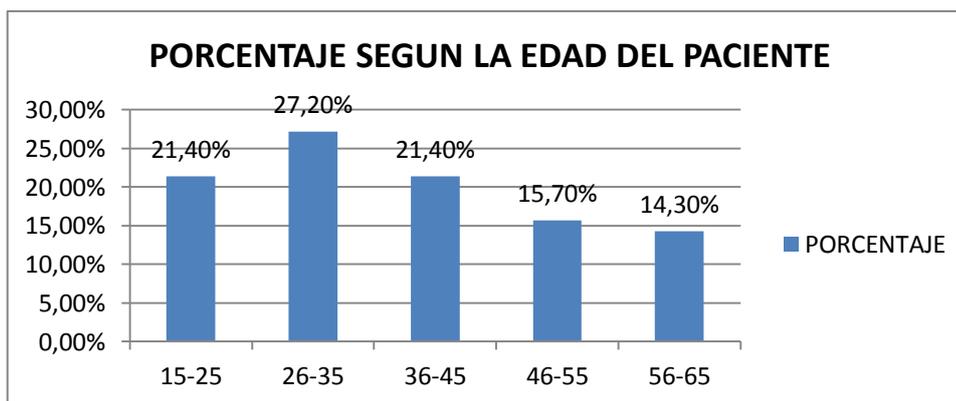
Se detalla los resultados de los análisis realizados de los pacientes en el ANEXO 3.

**Tabla N° 1. PESULTADOS OBTENIDOS DEL PERFIL HEPÁTICO
SEGÚN LA EDAD DEL PACIENTE.**

RANGO EDADES	NUMERO PCTS	PORCENTAJE
15-25	15	21,40%
26-35	19	27,20%
36-45	15	21,40%
46-55	11	15,70%
56-65	10	14,30%
TOTAL	70	100,00%

Elaborado por: Ángel López.
Fuente: El Investigador

**Gráfico N° 1. PESULTADOS OBTENIDOS DEL PERFIL HEPÁTICO
SEGÚN LA EDAD DEL PACIENTE.**



Elaborado por: Ángel López.
Fuente: El Investigador

Análisis e Interpretación

De la muestra de 70 pacientes con terapia anticonvulsivante que asisten al hospital general docente Ambato, (epilépticos) analizados en la presente investigación podemos observar que en el gráfico N° 1 a 19 personas que corresponde a un 27,20%, que prevalece entre las edades de 26-35 años, 15 personas con un 21,40% corresponden a las edades que fluctúan entre los 15-25 años y también entre 36-45, 11 personas con un 15,70% está entre las edades de 46-55 años y

finalmente tenemos a 10 personas que tiene un 14,30% y corresponde a 56-65 años de edad.

Como pudimos observar en la investigación existe un alto porcentaje 27,20% que se encuentran entre las edades comprendidas entre 26-35 años, y un porcentaje bajo 14,30% entre las edades comprendidas entre 56-65 años

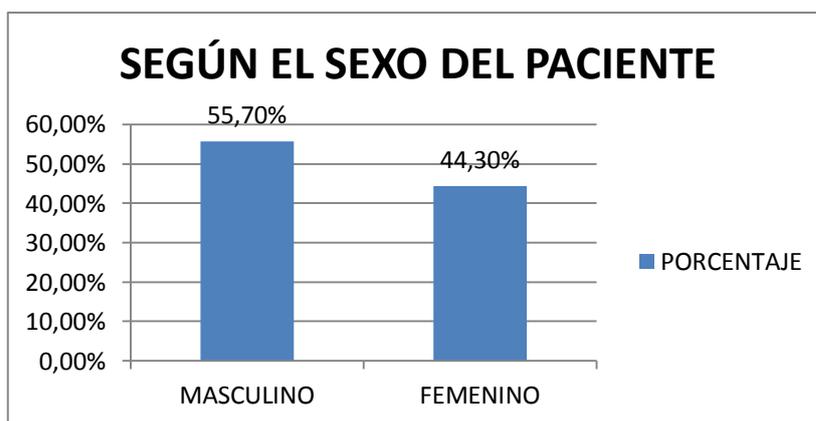
Tabla N° 2 RESULTADOS OBTENIDOS SEGÚN EL SEXO DEL PACIENTE.

SEXO	NÚMERO	PORCENTAJE
MASCULINO	39	55,70%
FEMENINO	31	44,30%
TOTAL	70	100,00%

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

Gráfico N° 2 RESULTADOS OBTENIDOS SEGÚN EL SEXO DEL PACIENTE.



Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

Análisis e Interpretación

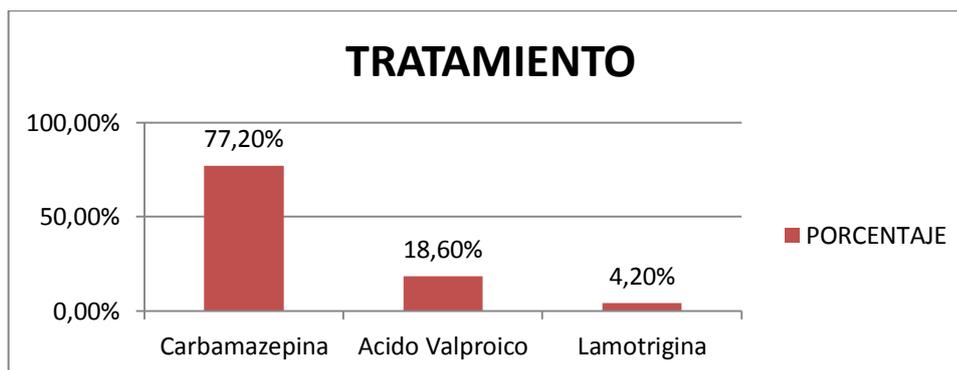
Del 100% de la población estudiada en la presente investigación podemos observar que encontramos una prevalencia en el sexo masculino con 39 pacientes y corresponde a un 55.7%, mientras que en el sexo femenino encontramos 31 casos y corresponde a un 44.3% de los pacientes en el estudio realizado a los pacientes que reciben terapia anticonvulsivante que son atendidos en el H.P.D.A.

Tabla N° 3 AL TRATAMIENTO QUE RECIBEN LOS PACIENTES CON TERAPIA ANTICONVULSIVANTE.

TRATAMIENTO	PACIENTES	PORCENTAJE
Carbamazepina	54	77,20%
Ácido Valproico	13	18,60%
Lamotrigina	3	4,20%
TOTAL	70	100,00%

Elaborado por: Ángel López.
Fuente: El Investigador

Gráfico N° 3 AL TRATAMIENTO QUE RECIBEN LOS PACIENTES CON TERAPIA ANTICONVULSIVANTE.



Elaborado por: Ángel López.
Fuente: El Investigador

Análisis e Interpretación

En cuanto al tratamiento que están recibiendo los pacientes epilépticos tenemos que 54 pacientes toman Carbamazepina y corresponde a un 77,20% mientras que 13 pacientes toman Ácido Valproico y corresponde a un 18,60% y finalmente 3 pacientes toman Lamotringina y corresponde a un 4,20%.

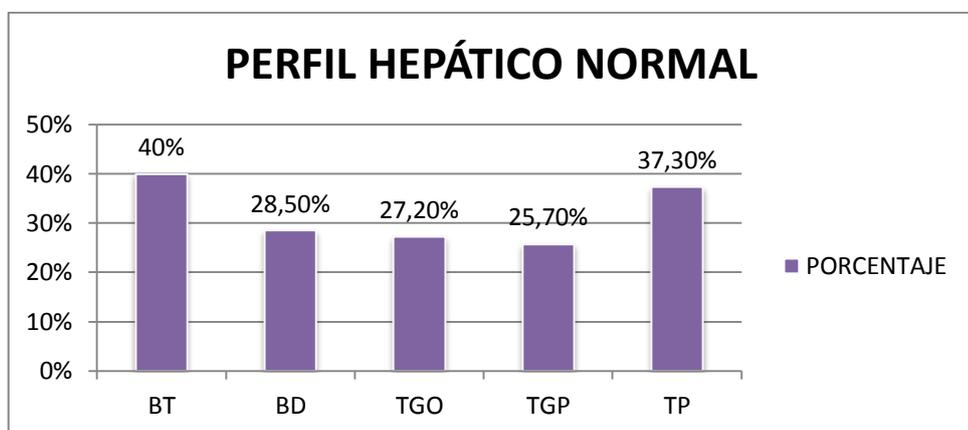
Como podemos observar en el grafico en la investigación realizada existe un alto porcentaje 77,20% de pacientes que toman Carbamazepin y un mínimo porcentaje 4,20% que toman Lamotringina

Tabla N° 4 RESULTADOS NORMALES OBTENIDOS EN EL ESTUDIO

	PERFIL HEPATICO NORMAL				
	BT	BD	TGO	TGP	TP
PACIENTES	28	20	19	18	26
%	40%	28,50%	27,20%	25,70%	37,30%

Elaborado por: Ángel López.
Fuente: El Investigador

Gráfico N° 4 RESULTADOS NORMALES OBTENIDOS EN EL ESTUDIO



Elaborado por: Ángel López.
Fuente: El Investigador

Análisis e Interpretación

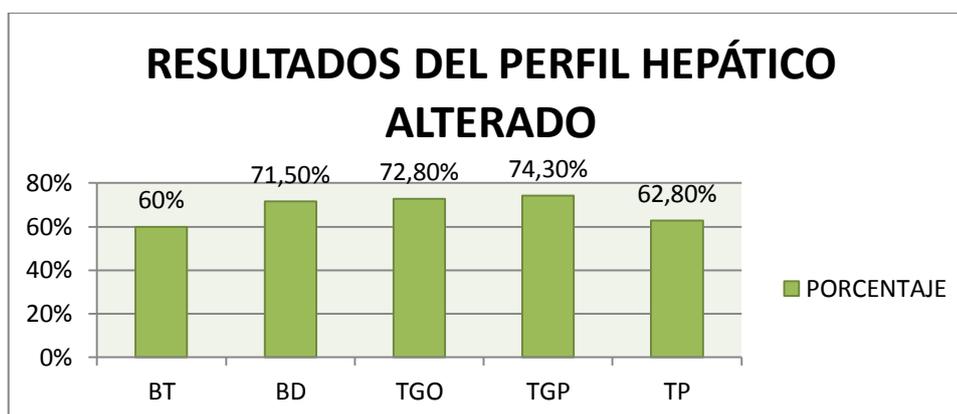
En el estudio realizado podemos observar que tenemos 28 pacientes con 40% con BT normal, 26 pacientes con 37,30% de TP normal, 20 pacientes con 28,50% BD normal, 19 pacientes con un 27,20% de TGO normal y 18 pacientes con un 25,70% de TGP normal en cuanto a los valores obtenidos en el estudio.

Tabla N° 5 RESULTADOS ALTERADOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO.

PERFIL HEPÁTICO ALTERADO EN EL ESTUDIO REALIZADO					
	BT	BD	TGO	TGP	TP
PACIENTES	42	50	51	52	44
%	60%	71,50%	72,80%	74,30%	62,80%

Elaborado por: Ángel López.
Fuente: El Investigador

Gráfico N° 5 RESULTADOS ALTERADOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO



Elaborado por: Ángel López.
Fuente: El Investigador

Análisis e Interpretación

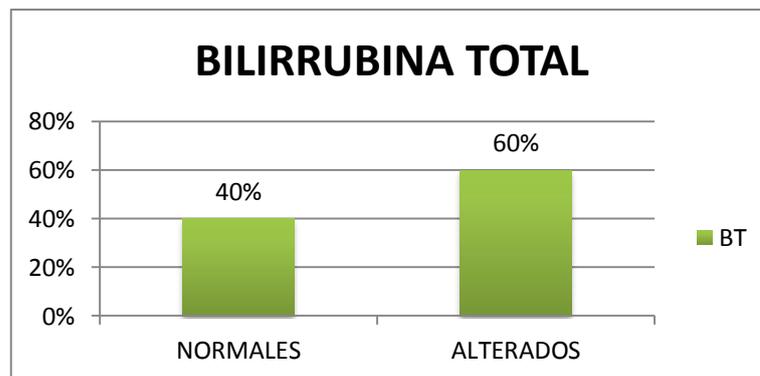
En el estudio que se realizó tenemos que 52 pacientes tienen un 74,30% de TGP alterado, 51 pacientes tienen un 72,80% de TGO alterado, 50 pacientes tienen un 71,50% de BD alterada, 44 pacientes tienen un 62,80% de TP alterado y 42 pacientes tienen un 60% de BT. Alterada.

Tabla N° 6 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES DE BILIRRUBINA TOTAL

	BT	%
NORMALES	28	40
AUMENADOS	42	60
TOTAL	70	100

Elaborado por: Ángel López.
Fuente: El Investigador

Tabla N° 6 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES DE BILIRRUBINA TOTAL



Elaborado por: Ángel López.
Fuente: El Investigador

Análisis e Interpretación

En los resultados obtenidos en el laboratorio podemos deducir que tenemos un 42 pacientes con un 60% de bilirrubina total alterada, 28 pacientes con un 40% de bilirrubina total dentro de los rangos normales, eso podemos deducir en cuanto a la bilirrubina total que si existe prevalencia de valores alterados en cuanto a la esta prueba de perfil hepático.

Tabla N° 7 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES

BILIRRUBINA DIRECTA

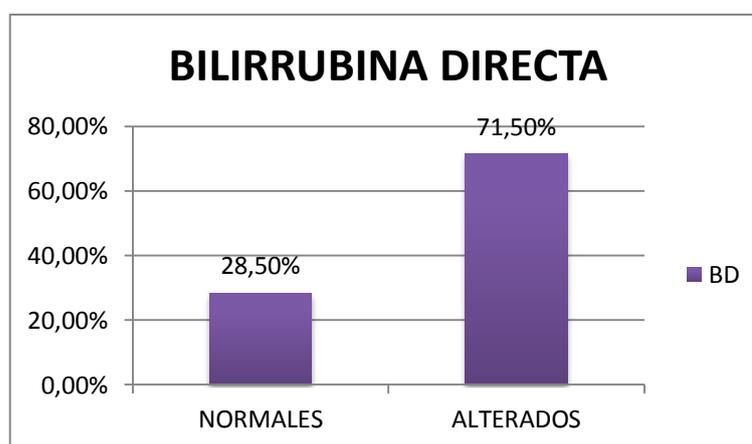
	BD	%
NORMALES	20	28,5
ALTERADOS	50	71,5
TOTAL	70	100

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

Gráfico N° 7 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES

BILIRRUBINA DIRECTA



Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

Análisis e Interpretación

En este grafico podemos observar que tenemos 50 pacientes y tiene un 71,5 % de bilirrubina directa alterada y 20 pacientes tienen un 28,5 % de bilirrubina directa dentro de los valores normales.

En cuanto a esta prueba que se realizó para determinar el perfil hepático podemos observar que si existe un aumento de bilirrubina directa con un alto porcentaje en cuanto a los valores que se obtuvieron en el estudio a los pacientes epilépticos.

Tabla N° 8 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES TGO

(TRANSAMINASA GLUTÁMICO-OXALACÉTICA)

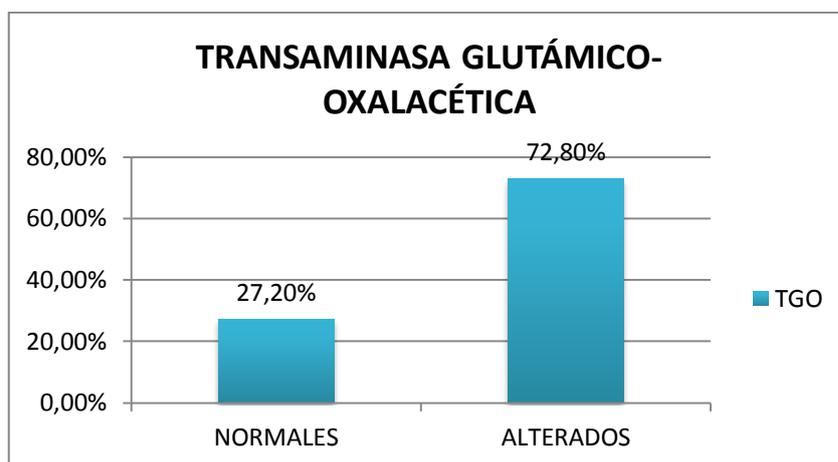
	TGO	%
NORMALES	19	27,2
ALTERADOS	51	72,8
TOTAL	70	100

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

Gráfico N° 8 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES TGO

(TRANSAMINASA GLUTÁMICO-OXALACÉTICA)



Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

Análisis e Interpretación

En el estudio que se realizó tenemos 51 pacientes tenemos un 72,8 % de TGO alterada y 19 pacientes con un 27,2 % de TGO dentro de los valores normales.

En este grafico podemos observar que la prueba de transaminasas TGO si esta alterada porque si existe un alto porcentaje de valor alterado en esta prueba con un 72,8 %

Tabla N° 9 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES TGP

(TRANSAMINASA GLUTÁMICO-PIRÚVICA)

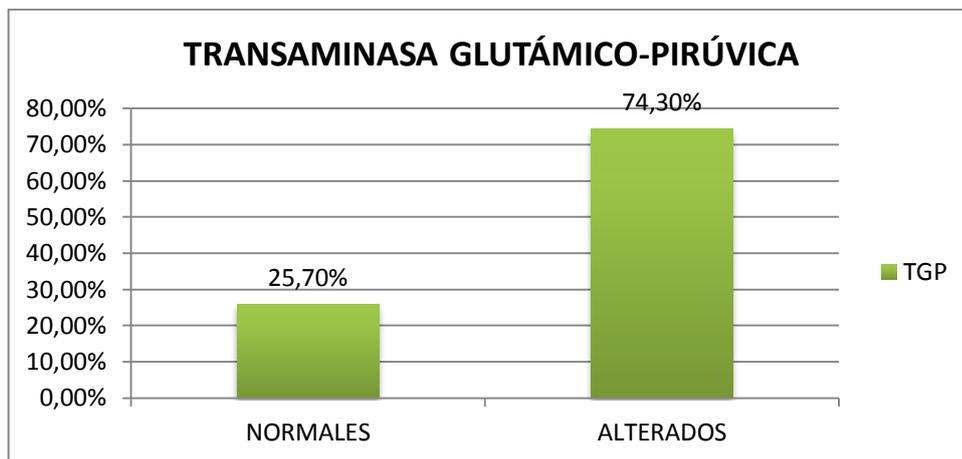
	TGP	%
NORMALES	18	25,7%
ALTERADOS	52	74,3
TOTAL	70	100

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

Gráfico N° 9 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES TGP

(TRANSAMINASA GLUTÁMICO-PIRÚVICA)



Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

Análisis e Interpretación

En el análisis de perfil hepático que se realizó tenemos 52 pacientes con un 74,3 % de TGP alterada y 18 pacientes con un 25,7 % de TGP dentro de los valores normales.

En este gráfico podemos observar que si existe aumento significativo de TGP en la determinación de perfil hepático que se realizó a los pacientes que toman anticonvulsivantes con un 74,3 % de TGP alterada.

Tabla N° 10 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES TP

(TIEMPO DE TROMBINA)

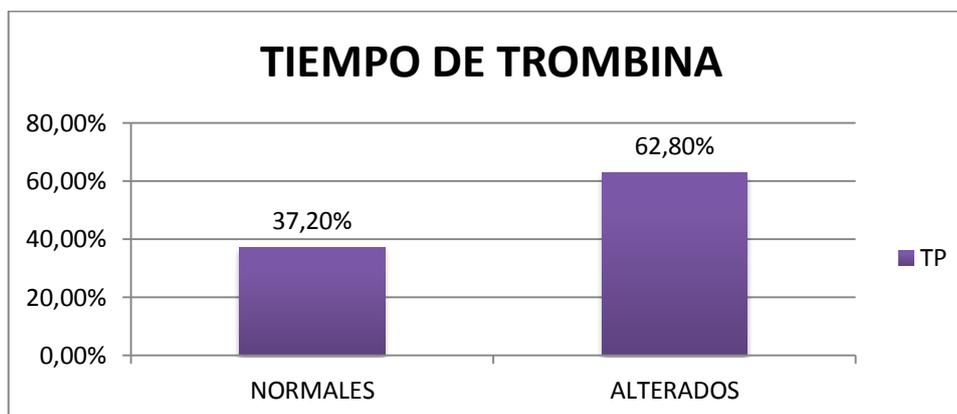
	TP	%
NORMALES	26	37,2
ALTERADOS	44	62,8
TOTAL	70	100

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

Gráfico N° 10 RESULTADOS POR PRUEBAS INDIVIDUALES

(TIEMPO DE TROMBINA)



Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

Análisis e Interpretación

En el estudio que se realizó a los pacientes epilépticos tenemos 44 pacientes y corresponden a un 62,8 % de TP alterada y 26 pacientes con un 37,2 % de TP dentro de los valores normales.

En este gráfico podemos observar que si existe aumento TP en la determinación de perfil hepático que se realizó a los pacientes que toman anticonvulsivantes con un 62,8 % de TGP alterada.

4.2 VERIFICACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Para la comprobación de la hipótesis se utilizó, el Coeficiente de variación, debido a que se necesita comprobar la sensibilidad de cada uno de los grupos frente a la medicación a la que están expuestas y como estas reaccionan frente a cada prueba que es parte del perfil hepático

4.2.1. PLANTEO DE LA HIPÓTESIS:

HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H1):

En la hepatotoxicidad se alteran los análisis del perfil hepático en pacientes con terapia anticonvulsivante.

HIPÓTESIS NULA (H₀):

En la hepatotoxicidad no se alteran los análisis del perfil hepático en pacientes con terapia anticonvulsivante.

4.2.2. ESTIMADOR ESTADÍSTICO:

$$CV = \frac{\delta}{\bar{x}}$$

4.2.3. NIVEL DE SIGNIFICANCIA Y REGLA DE DECISIÓN:

Se acepta la hipótesis nula si el valor a calcularse por el coeficiente de decisión está más cercano a cero

4.2.4. CÁLCULO DEL ESTIMADOR ESTADÍSTICO DE COEFICIENTE DE VARIACIÓN

Se realiza la matriz de tabulación cruzada se toma en cuenta los resultados entregados por las muestras de pruebas del perfil hepático, se trabaja en los valores que permiten calcular el coeficiente de variación entre las dos medidas de referencia para el cálculo estos son la media aritmética y la desviación estándar esto se muestra en la tabla siguiente.

Planteamiento de la Matriz de Cálculo del Coeficiente de Variación

Tabla N° 11 Matriz Cruzada

IDG		BT	BD	TGO	TGP	TP
E_SINTOMATICA	Media	4,7500	4,7500	4,8214	4,8571	4,8571
	N	28	28	28	28	28
	Desviación. estándar	,44096	,44096	,39002	,35635	,35635
	Coeficiente de Variación	0,093	0,093	0,081	0,073	0,073
E_ASINTOMATICA	Media	4,5000	4,6905	4,6667	4,6667	4,5238
	N	42	42	42	42	42
	Desviación. estándar	,50606	,46790	,47712	,47712	,55163
	Coeficiente de Variación	0,112	0,100	0,102	0,102	0,122

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

4.2.6. CONCLUSIÓN:

Con los datos obtenidos a través de la relación entre la prueba de perfil hepático y los grupos de pacientes, en una matriz cruzada trabajada en SSPS, se rechazó la hipótesis nula debido a que existe sensibilidad en las pruebas de TGP y TP por lo que se acepta a la hipótesis alterna “El perfil hepático se altera con la hepatotoxicidad”.

CONCLUSIONES

- En el presente proyecto de investigación la muestra estudiada fue de 70 pacientes, se obtuvo un 74,3% de los pacientes con hepatotoxicidad y un 25,7% con resultados normales, con estos datos al haber realizado y culminado el estudio del perfil hepático, a los pacientes que reciben la terapia anticonvulsivante podemos deducir que si existe hepatotoxicidad en el tratamiento que los pacientes reciben en el Hospital General Docente Ambato.
- Luego de haber realizado las diferentes pruebas de perfil hepático en los pacientes sometidos al estudio realizado, tenemos que 52 pacientes tienen un 74,30% de TGP alterado, 51 pacientes tienen un 72,80% de TGO alterado, 50 pacientes tienen un 71,50% de BD alterada, 44 pacientes tienen un 62,80% de TP alterado y 42 pacientes tienen un 60% de BT. Alterada, por con estos resultados obtenidos, podemos deducir que si existe hepatotoxicidad, ya que los valores obtenidos en el estudio fueron aumentadas.
- Según los resultados obtenidos en los diferentes exámenes realizados a los pacientes epilépticos en el periodo abril agosto del 2016 en cuanto al tratamiento que están recibiendo podemos deducir que estos fármacos si causan hepatotoxicidad la Carbamazepina (77,20%), y el Ácido Valpróico (18,60%), y Lamotringina (4,20%.) al realizar el estudio del perfil hepático se pudo constatar que si aumenta los niveles de perfil hepático en una mínima expresión, cabe aclarar que el medicamento que más utilizado es la Carbamazepina este es un agente antiepiléptico y analgésico específico para la neuralgia trigeminal (una afección que provoca dolor del nervio facial).
- Según los puntos mencionados anteriormente se puede concluir con gran certeza en cuanto a los resultados obtenidos del perfil hepático en relación con el tratamiento y las pruebas realizadas (BT, BD, TGO, TGP, TP) en el laboratorio clínico del H.P.D.A. se constató que si existe hepatotoxicidad por dichos tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLIOGRAFÍA DE LIBROS:

- ✓ Centro, Secretaria de coordinación Zonal 3. Instituto Nacional de Estadística y Censo. Censo. Ambato: INEC, Estadística y Censo; 2013. Report No.: INEC/Instituto Nacional de Estadística.
- ✓ Guilberto A, A.l M. Interpretación clínica del Laboratorio. Séptima Edición ed. Granja ERRCU, editor. Bogota- Buenos Aires: Panamericana; 2004.
- ✓ Guilberto A, Mauricio A. Interpretación clínica del Laboratorio. Sexta Edición ed. Uribe C, editor. Bogota: Panamericana; 2004.
- ✓ Testut L. Tratado de Anatomía Humana. In Rouvière. Anatomía Humana.: MASSON; 2012. p. 569 – 638.
- ✓ Balistreri W, Shaw L. Fundamentals of Clinical Chemistry. In G. H, editor.. Philadelphia: WB Saunders; 1972. p. 729-761.
- ✓ Lowe A, Stevens J. Patología Clínica. In Saavedra , Morales J, editors. Patología Clínica. Mexico: El mundo moderno; 2000. p. 294.
- ✓ Moore K. Anatomía con orientación clínica. Quinta edición ed. F.Dalley A, editor. Buenos Aires-Bogota: Medica Panamericana; 2010.
- ✓ Moreno R. Hepatotoxicidad por fármacos. El sevier. 2012 Marzo; Uno(4).
- ✓ García M, Cortés P. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. Sexta ed. Venezuela: ELSEVIER; 2012.
- ✓ Testut L. Anatomía Humana. Cuarta ed. Bogota: MASSON; 2014.
- ✓ Contreras J, Poniachik J. Daño hepático por fármacos. Scielo. 2013 Octubre; 131(10). Sepulveda A, Romero C. Actualización en el diagnóstico y manejo del daño hepático agudo grave en el embarazo. Revista Médica de Chile. 2015 Mayo; 143(5).
- ✓ MD , Mark H. Diagnóstico y tratamiento. In Merck , editor. El Manual de Merck. España: GEA. CONSULTORIA Editorial, S.L.L.; 2006. p. 345.
- ✓ Jiménez M, Montero T. Efecto hepatoprotector del Noni-C® en la intoxicación. Revista Cubana de Medicina Militar. 2015 Mayo; 2(44).

LINKOGRAFÍA:

- ✓ Alan F, Highleyman L. sitio web de Hcvadvocate. [Online].; 2012 [cited 2016 Julio 4. Disponible en: http://hcvadvocate.org/hepatitis/sp_factsheets/E1%20h%C3%ADgado.pdf.
- ✓ Carlos L, José A, Ernesto Á. Wattgnet.com. [Online].; 2010 [cited 2016 Abril 4. Disponible en: <http://www.wattgnet.com/articles/4956-problemas-asociados-con-el-funcionamiento-hepatico>.
- ✓ Chemocare. Sitio web de Chemocare. [Online].; 2012 [cited 2016 Julio 18. Disponible en: [http://www.chemocare.com/es/chemotherapy/side-effects/problemas-hepaacuteticos-disfuncioacuten.aspx.\(34](http://www.chemocare.com/es/chemotherapy/side-effects/problemas-hepaacuteticos-disfuncioacuten.aspx.(34)
- ✓ CLAUDIA YEFI RUBIO. biblioceop.files.wordpress.com. [Online].; 2012 [cited 2016 Mayo 16. Disponible en: [https://biblioceop.files.wordpress.com/2011/02/higado_clase_1__212.pdf.\(52](https://biblioceop.files.wordpress.com/2011/02/higado_clase_1__212.pdf.(52)
- ✓ Diagnostic, Edma. Labtestsonline.es. [Online].; 2015 [cited 2016 Mayo 28. Disponible en: <http://www.labtestsonline.es/tests/perfilhepatico.html?tab=3>.
- ✓ Díaz M. Tu chequeo.com. [Online].; 2015 [cited 2016 Mayo 28. Disponible en: <http://tuchequeo.com/valores-normales-de-perfil-hepatico-interpretacion/>.
- ✓ Explain Healt. Aprender Salud. [Online].; 2012 [cited 2016 Julio 5. Disponible en: <http://www.explain-health.com/esp/causas-dano-higado-enzimas-hepaticas.html>.
- ✓ Felked D, Lynn A, Johnson D. Pubmed. [Online].; 2014 [cited 2016 Abril 2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450420>.
- ✓ Gallego P, Azcoaga A, García M. LA MEDICINA HOY. [Online].; 2015 [cited 2016 Abril 2. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/68/1546/29/1v68n1546a13070329-pdf001.pdf>.
- ✓ Glick, M. Cobas. [Online].; 2013 [cited 2016 Julio 19. Disponible en: <Insert.BILD2.0105589061190c501.V4.es.pdf>.
- ✓ Golemba A, Gastón F, Ferreyra E. Medwave. [Online].; 2015 [cited 2016 Mayo 4. Disponible en: <http://www.medwave.cl/medios/medwave/Mayo2015/PDF/medwave.2015.04.6135.pdf>.

- ✓ Gomes S. Anatomía y fisiología hepática. [Online].; 2014 [cited 2016 Mayo 16. Disponible en: <http://www.cirugiasanchinarro.com/sites/default/files/gonzales02.pdf>.
- ✓ Henry R. Fundapoyarte.org. [Online].; 2013 [cited 2016 Julio 7. Disponible en: [http://www.fundapoyarte.org/contenidos/ANATOMIA_DEL_HIGADO\[1\].pdf](http://www.fundapoyarte.org/contenidos/ANATOMIA_DEL_HIGADO[1].pdf).
- ✓ InfoSIDA. sitio web de Aidsinfo. [Online].; 2012 [cited 2016 Julio 18. Disponible en: https://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/hepatotoxicidad_fs_sp.pdf.
- ✓ L B. sitio web de Evaluación de la silenciosa evolución de la enfermedad hepática. [Online].; 2011 [cited 2016 Mayo 16. Disponible en: http://www.pkids.org/files/pdf/Spa_phrliv.pdf.
- ✓ Laboratorios Albeitar. sitio web de Albeitar. [Online].; 2012 [cited 2016 Agosto 4. Disponible en: [http://www.albeitar.com/content.php?section=3&element=14.\(47\)](http://www.albeitar.com/content.php?section=3&element=14.(47))
- ✓ Medicine The University of Chicago. Health Library. [Online].; 2014 [cited 2016 Mayo 16. Disponible en: <http://healthlibrary.uchospitals.edu/Spanish/DiseasesConditions/Adult/Liver/85,P03769>.
- ✓ Merck, Manual. sitio web de Manualmerck. [Online].; 2013 [cited 2016 Julio 23. Disponible en: [http://manualmerck.tripod.com/MMCap43.htm.\(39\)](http://manualmerck.tripod.com/MMCap43.htm.(39))
- ✓ Nación Ministerio de Salud Presidencia de la. sitio web de Msal.gob. [Online].; 2015 [cited 2016 Julio 23. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/disahe/index.php?option=com_content&view=article&id=315&itemid=39.\(43\)](http://www.msal.gob.ar/disahe/index.php?option=com_content&view=article&id=315&itemid=39.(43))
- ✓ Nariño C. vidasana.lapipadelindio.com. [Online].; 2014 [cited 2016 Mayo 16. Available from: [http://vidasana.lapipadelindio.com/salud/funciones-principales-higado\(50\)](http://vidasana.lapipadelindio.com/salud/funciones-principales-higado(50))
- ✓ Navarro V. Sitio web de Hepatotoxicidad por medicamentos. [Online].; 2015 [cited 2016 Mayo 20. Disponible en: [file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/24339-61062-1-SM.pdf.\(42\)](file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/24339-61062-1-SM.pdf.(42))
- ✓ Organización Mundial de la Salud. Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. [Online].; 2004 [cited 2016 Mayo 03. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/9.html>.

- ✓ Paez A. sitio web de Candidowe. [Online].; 2012 [cited 2016 Julio 26. Disponible en: <http://candidoweb-biocuriosidades.blogspot.com/2013/12/plasma-y-suero.html>.(44)
- ✓ Pérez C. Natursan. [Online].; 2013 [cited 2016 Julio 19. Disponible en: <http://www.natursan.net/funciones-del-higado/>.
- ✓ Risso M. Sitio web de Fmed. [Online].; 2012 [cited 2016 Julio 24. Disponible en: <http://www.fmed.uba.ar/depto/toxico1/hepatotoxicidad.pdf>.(41)
- ✓ Rojas E. dspace.ucuenca.edu.ec. [Online].; 2010 [cited 2016 Abril 9. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3419/1/MED126.pdf>.
- ✓ SALUD, REGLAMENTO A LA LEY ORGANICA DE. sitio web de Salud.gob.ec. [Online].; 2012 [cited 2106 Agosto 5. Disponible en: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2014/09/Reglamento-a-la-Ley-Org%C3%A1nica-de-Salud.pdf>.(48)
- ✓ Servicios Médicos Coronado. Clinica Hospital San Fernando. [Online]. [cited 2016 Mayo 20. Disponible en: <http://www.hospitalsanfernando.com/www/es/articulos-medicos/examenes-de-laboratorio-mas-frecuentes-realizados-en-los-pacientes>.
- ✓ Servicios Médicos Coronado. Hospital San Fernando. [Online]. [cited 2016 Mayo 14. Disponible en: <http://www.hospitalsanfernando.com/www/es/articulos-medicos/examenes-de-laboratorio-mas-frecuentes-realizados-en-los-pacientes>.
- ✓ Tuñón M. Webconsultas.com. [Online].; 2015 [cited 2016 Mayo 16. Disponible en: <http://www.webconsultas.com/pruebas-medicas/analisis-de-sangre-12156>.
- ✓ Vázquez-Contreras DE. BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR EN LÍNEA. [Online].; 2013 [cited 2016 Mayo 15. Disponible en: <http://laguna.fmedic.unam.mx/~evazquez/0403/higado.html>.
- ✓ Wang S, Johnson D. Pubmed.gob. [Online].; 2014 [cited 2016 Abril 7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450420>.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS - BASE DE DATOS UTA

- ✓ **EBRARY.** (2016). World Health Organization Staff. Comite de Expertos de la OMS en Farmacodependencia: 33 Informe. Albany, US: Organización Mundial de la Salud, 2002. ProQuest ebrary. Web. 16 August 2016.
- ✓ **EBRARY.** (2016). World, H. O. S. (2002). Comite de Expertos de la OMS en Farmacodependencia: 33 Informe. Albany, US: Organización Mundial de la Salud. Retrieved from <http://www.ebrary.com>
- ✓ **EBRARY.** (2016). World Health Organization Staff. Comite de Expertos de la OMS en Farmacodependencia: 33 Informe. Albany, US: Organización Mundial de la Salud, 2002. ProQuest ebrary. Web. 16 August 2016.
- ✓ **PROQUEST.** (2016) Brandão AA, Marroni CA, Cerski CT, Gleisner AL, Zanotelli ML, Cantisani GG. Zygomycosis following liver transplantation in adults: report of three cases. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003 Nov;36(6).
- ✓ **PROQUEST.** (2016) Gilead anuncia índices provisionales de respuesta virológica sostenida para GS-7977 más ribavirina en pacientes con hepatitis C de genotipo 1 no tratados con anterioridad. *Business Wire en español* 2012 Apr 19.
- ✓ **PROQUEST.** (2016) SÁNCHEZ-MONGE M. Aumenta un 10% la supervivencia del trasplante hepático. *Diario Médico* 2013 Feb 21:8.
- ✓ **PROQUEST.** (2016) López Escobar, A., Calvo, R. C., & García Cuartero, B. (2005). Fever of unknown origin caused by yersinia enterocolitica. *Acta Pediatrica Espanola*, 63(11), 476-478. Retrieved from <http://search.proquest.com/docview/224653154?accountid=36765>

ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO EN INVESTIGACIÓN



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

CONSENTIMIENTO INFORMADO EN INVESTIGACIÓN



Ambato,.....

La presente investigación como requisito previo a la obtención del título de Licenciado en Laboratorio Clínico, con el tema: **“DETERMINACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO Y SU RELACIÓN CON LA HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TERAPIA ANTICONVULSIVANTE QUE ASISTEN AL HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO”**, de la autoría del Sr. Ángel Nolberto López Navarrete, tiene el propósito de realizar un estudio del perfil hepático, y hacer un seguimiento a los pacientes que reciben terapia anticonvulsivante después que han sido sometidos a la terapia con el único objetivo de: “Determinar si existe o no hepatotoxicidad en los pacientes con terapia anticonvulsivante que asisten al Hospital General Docente Ambato”.

Para este estudio se tomará las muestras de sangre en el tubo al vacío de tapa roja sin anticoagulante, y un tubo de tapa celeste que contiene heparina de sodio, mediante el uso del vacutainer, tomando en cuenta las normas de bioseguridad pertinentes, así como el respeto a la integridad y dignidad de los pacientes, siendo un procedimiento no agresivo para las personas que en el intervengan.

La toma de muestra se realizará los días..... en el Laboratorio Clínico del Hospital General Docente Ambato desde las 7h 30 hasta las 9 h 30, las mismas que serán procesadas en el mismo establecimiento.

Los pacientes tienen el derecho de retirarse, en el caso de no querer someterse al estudio de esta investigación cuando ellos lo decidan.

Yo,..... Paciente del Hospital General Docente Ambato,

He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre el estudio a realizarme y se ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera a mi cuidado.

Nombre del paciente:

Nombre del representante legal

Firma: _____

Firma:

Fecha:

Fecha:

ANEXO 2: UTORIZACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO PARA REALIZAR LAS PRUEBAS DE LABORATORIO.

LABORATORIO CLINICO

FCS
FACULTAD DE CIENCIAS
DE LA SALUD

Ambato, 04 de mayo de 2016
FCS- CLC- 307- 2016

Doctor
Carlos López
DIRECTOR HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO
Presente.-

1254

12:24

RESPONSABLE: *MURCIA*

101

Aut. 11/5/16



De mi consideración:

Por medio del presente le solicito de la manera más gentil se le conceda la apertura para ejecutar el proyecto de Investigación con el tema "DETERMINACIÓN DEL PERFIL HEPÁTICO Y SU RELACIÓN CON LA HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON TERAPIA ANTICONVULSIVANTE QUE ASISTEN AL HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO" bajo la autoría del señor ÁNGEL NOLBERTO LÓPEZ NAVARRETE estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Por la favorable atención que se sirva a la presente, le reitero mis más sinceros agradecimientos.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Martha Ramos

Bq. Mg. Martha Ramos Ramírez
COORDINADORA LABORATORIO CLÍNICO



Autorizado

Dir. Dirección

Docencia

11/5/16

**ANEXO 3: VALORES CUANTITATIVOS DEL PERFIL HEPÁTICO
REALIZADOS A 70 PACIENTES.**

No: Pct.	Sexo	Edad	BT	BD	TGO	TGP	TP
1	M	28	1,5	1,3	22	31	4,7
2	F	17	0,8	0,1	36	21	12,1
3	M	22	1,6	0,9	42	47	16
4	M	32	1,9	1	79,8	59,6	17,1
5	M	30	1,5	0,3	38	62	16,5
6	M	17	0,3	0,5	41	41	13
7	M	28	1,5	0,9	43	76	16,5
8	M	41	1,8	1,1	86	76	17,1
9	F	36	1,4	0,5	85	52	16,9
10	F	31	2	0,3	42	47	15,5
11	F	56	2,7	1,4	75	83	18,3
12	F	53	5,2	4,6	33	39	17,3
13	M	61	13,4	11,7	52	57	18,1
14	F	23	1,2	0,4	40	31	14
15	M	25	1,3	0,4	37	42	12,7
16	F	43	1,8	1,2	48	50	16
17	F	42	1,9	1,1	47	48	16,4
18	M	55	1,1	1,3	90	47	18
19	F	43	1,9	0,6	48	72	16,1

20	M	40	1,5	0,4	49	52	16,3
21	M	59	3,6	3,2	92	74	17,4
22	F	64	2,1	2,7	93	82	18,3
23	M	43	2,3	1,7	87	52	17
24	M	53	1,9	0,9	48	52	16,1
25	F	48	1,6	0,9	52	49	15,9
26	F	46	1,9	0,9	52	71	16,2
27	F	36	1,7	0,4	59	76	16,1
28	F	57	5,3	4,8	60	72	17,3
29	M	54	2,3	1,4	95	98	17
30	M	50	1,7	1,6	45	43	16
31	M	19	0,5	0,3	38	32	13
32	M	38	1,6	1,4	46	72	15,4
33	F	28	1,3	0,7	45	47	15
34	F	19	0,9	0,2	18	13	12,9
35	M	65	1,3	1,9	43	77	18
36	F	37	1,5	0,3	46	73	16,4
37	M	53	1,5	1	78	83	16,4
38	M	60	2,8	2,2	74	56	18,4
39	F	65	1,8	3,8	68	52	18,9
40	F	34	1,7	0,6	49	43	16,1
41	M	31	1,7	0,5	49	65	15,4

42	M	26	1,2	0,6	40	28	15,4
43	F	39	2,3	0,9	76	127	16,4
44	F	34	1,8	0,4	91	60	16,1
45	F	25	0,7	0,2	41	43	12,4
46	F	52	1,8	1,9	96	47	16,4
47	M	55	1,6	1,6	76	93	16,6
48	M	48	3,4	1,2	48	47	15,4
49	M	59	1,7	1,9	94	57	16,8
50	M	32	1,9	0,6	52	47	16,1
51	F	30	1,1	0,4	39	46	14
52	M	23	1,2	0,8	85	95	15
53	F	29	1,4	0,3	78	62	15
54	F	33	1,6	0,4	52	59	14
55	M	29	1,3	0,2	41	42	14
56	M	50	1,4	0,2	49	42	15,1
57	M	28	1,6	0,2	42	41	14
58	M	41	1,3	0,3	35	36	15
59	F	37	1,4	0,3	40	47	12
60	F	25	1,4	0,3	39	38	13
61	M	20	1,3	0,4	42	40	12
62	F	28	1,9	1,1	52	58	14
63	M	43	1,3	0,3	40	41	15

64	M	17	1,2	0,3	40	39	13
65	F	16	0,8	0,3	35	31	12
66	F	21	1,3	0,3	40	39	14
67	M	26	1,2	0,3	28	26	12
68	M	56	1,9	0,4	41	42	17
69	M	38	1,4	0,4	74	45	16,1
70	M	28	1,1	0,3	39	36	14

Elaborado por: Ángel López.

Fuente: El Investigador

ANEXO 4.-FOTOGRAFÍAS:

FOTOGRAFÍA 1 EQUIPOS QUE SE UTILIZARA.

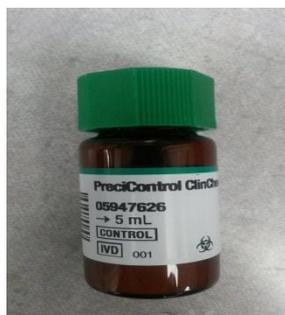


SYSMEX CA. 600
EQUIPO PARA TP



COBAS 6000 C 501
EQUIPO DE QUÍMICA SANGUÍNEA
PERFIL HEPÁTICO

FOTOGRAFÍA 2 REACTIVOS Y CONTROLES



REACTIVOS Y CONTROLES

FOTOGRAFÍA 3 TOMA DE MUESTRAS



TOMA Y RECOLECCIÓN DE MUESTRAS

FOTOGRAFÍA 4 PROCESAMIENTO DE MUESTRAS



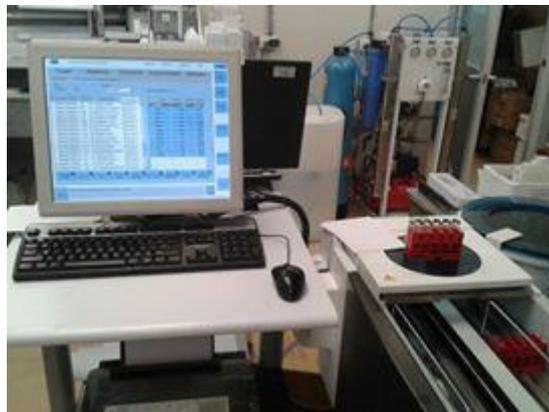
CENTRIFUGACIÓN DE MUESTRAS

FOTOGRAFÍA 5 SEPARACIÓN DE SUERO Y PLASMA



SEPARACIÓN DE SUERO Y PLASMA

FOTOGRAFÍA 6 ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS (BT, BD, TGO TGP, TP)



RESULTADOS

FOTOGRAFÍA 7 PROCESAMIENTO Y RESULTADOS DE TP



ANÁLISIS DE TP.

BILIRUBIN liquicolor

Prueba colorimétrica fotométrica para bilirrubina total

Método DCA

Presentación del estuche
REF 10012 200 ml Estuche completo
IVD

Método^{1,2}
 La bilirrubina unida a la albúmina es liberada por acción de un detergente. La bilirrubina total reacciona con el compuesto 2,4-dicloroanilina diazotada para formar un complejo rojizo como indicador.

Contenido

DCA	1 x 100 ml Reactivo DCA	
	2,4-dicloroanilina	3,0 mmol/l
	Acido clorhídrico	95,0 mmol/l
	Detergente	70 g/l
NIT	1 x 100 ml Reactivo de nitrato	
	Nitrato de sodio	2,5 mmol/l
BLK	2 x 100 ml Reactivo blanco de muestra	
	2,4-dicloroanilina	1,5 mmol/l
	Acido clorhídrico	47,5 mmol/l
	Detergente	35 g/l

Preparación de los reactivos
 Mezclar **DCA** con **NIT** en una dilución de 1+1. Antes de usar dejarlo en reposo durante 15 minutos a temperatura ambiente **protegido de la luz**.
BLK está listo para su uso.

Estabilidad
 Los reactivos no abiertos son estables hasta la fecha de caducidad cuando se almacenan de 2...25°C.
 El reactivo de trabajo es estable por 10 días a 15...25°C y por 21 días a 2...8°C cuando se almacena **protegido de la luz**.

Muestras
 Suero fresco libre de hemólisis, plasma con EDTA o con heparina.
 ¡Evitar muestras hemolíticas y lipémicas! Las muestras deben ser protegidas de la luz.

Ensayo
 Longitud de onda: 546 nm, Hg 546 nm
 Paso de luz: 1 cm
 Temperatura: 20...25°C
 Medición: Frente a un blanco de muestra

Esquema de pipeteo

Pipetear en las cubetas				
	Prueba normal		Prueba pediátrica	
	Muestra	BLK	Muestra	BLK
Muestra	100 µl	100 µl	20 µl	20 µl
Reactivo de trabajo	1000 µl	—	1000 µl	—
BLK	—	1000 µl	—	1000 µl

Mezclar y dejar en reposo de 20...25°C por 10 min. **protegidos de la luz**.
 Leer la absorbancia de la muestra frente al blanco de muestra antes de 60 min: $\Delta A_{muestra} - A_{blanco de muestra}$

Cálculo de la concentración de bilirrubina
 Si es necesario considerar el blanco de reactivo (ver "notas")

Conc. de bilirrubina	Prueba normal		Prueba pediátrica	
	c [mg/dl]	c [µmol/l]	c [mg/dl]	c [µmol/l]
546 nm	12,5 x	214 x	58 x	992 x
Hg 546 nm	$\Delta A_{muestra}$	$\Delta A_{muestra}$	$\Delta A_{muestra}$	$\Delta A_{muestra}$

Características de la prueba
Linealidad
 El límite de la linealidad es de 30 mg/dl ó 510 µmol/l para el ensayo normal. En concentraciones de más de 20 mg/dl ó 342 µmol/l, se recomienda el ensayo pediátrico para evitar absorbancias demasiado elevadas.
 Las características de la ejecución de esta prueba pueden ser encontradas en el informe de verificación, accesible vía:
www.human.de/data/gb/vr/su-bildc.pdf o
www.human-de.com/data/gb/vr/su-bildc.pdf

Valores de referencia³
 Adultos: Hasta 1,1 mg/dl o 19 µmol/l
 Recién nados: Hasta 13,3 mg/dl o 227 µmol/l

Control de calidad
 Pueden usarse todos los sueros controles con valores de bilirrubina determinados por este método. Recomendamos el uso de nuestros controles de calidad HUMATROL de origen animal o SERODOS de origen humano.

Automatización
 Proposiciones para la aplicación de los reactivos sobre analizadores están disponibles sobre demanda. Cada laboratorio tiene que validar la aplicación en su propia responsabilidad.

Notas
 1. Las lecturas de bilirrubina pueden ser muy bajas si la muestra se expone a la luz, o si las muestras están hemolizadas, debido a un efecto de inhibición de la hemoglobina sobre la reacción diazo.
 2. El reactivo de trabajo puede desarrollar un color débil durante el almacenamiento. Esto no afecta la interpretación de la prueba. Sin embargo debe realizarse un blanco de reactivo en cada serie. Este se prepara agregando agua en lugar de la muestra en el procedimiento. Si es necesario restar la diferencia de absorbancia del blanco de reactivo ($\Delta A_{blanco de reactivo}$) de la diferencia de absorbancia de cada una de las muestras ($\Delta A_{muestra}$). Si el ΔA del blanco de reactivo es mayor de 0,040 debe prepararse reactivo de trabajo fresco.

Literatura
 1. Rand R.N., di Pasqua, A. Clin. Chem. **8**, 570 (1962)
 2. Weigl E. et al., Med. Klin. **70**, 664 (1975)
 3. Schellong G., Icterus neonatorum, Thieme Verlag, Stuttgart, 82 (1962)

SU-BLDC INF 101301 E 11-2008-15



Human Gesellschaft für Biochemia und Diagnostica mbH
 Max-Planck-Ring 21, 65205 Wiesbaden - Germany
 Telefon +49 6122-9988-0 - Telefax +49 6122-9988-100 - e-Mail human@human.de

COD 12511 5 x 40 mL = 5 x 10 mL
CONSERVAR A 15-30°C
Reactivos para medir la concentración de bilirrubina Sólo para uso in vitro en el laboratorio clínico

BILIRUBIN (DIRECT)



BioSystems



BILIRRUBINA (DIRECTA)
SULFANÍLICO DIAZOADO

FUNDAMENTO DEL MÉTODO

La bilirrubina directa presente en la muestra reacciona con el ácido sulfanílico diazoado, originando un complejo coloreado que puede determinarse espectrofotométricamente. La cetimida solubiliza la bilirrubina indirecta permitiendo su reacción junto con la fracción directa^{1,2}. Los términos "directa" y "total" se refieren a las características de reacción en presencia o ausencia de solubilizantes (acetiladores). La bilirrubina "directa" e "indirecta" equivale sólo de forma aproximada a las fracciones conjugada y no conjugada.

COMPOSICIÓN

A. Reactivo. 5 x 40 mL. Ácido sulfanílico 35 mmol/L, ácido clorhídrico 0,24 mol/L.
B. Reactivo. 5 x 10 mL. Nitrilo sódico 11,6 mmol/L.

CONSERVACIÓN

Conservar a 15-30°C.

Los Reactivos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, siempre que se conserven bien cerrados y se evite la contaminación durante su uso.

Indicaciones de deterioro:

- Reactivo: Presencia de partículas, turbidez, absorbancia del blanco superior a 0,05 a 540 nm (cubeta de 1 cm).

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

Reactivo de Trabajo: Vaciar el contenido del frasco B en el frasco A. Agitar suavemente. Si se desea preparar otros volúmenes, mezclar en la proporción: 4 mL de Reactivo A + 1 mL de Reactivo B. Estable 20 días a 2-8°C.

MUESTRAS

Suero recogido mediante procedimientos estándar.

La bilirrubina en suero es estable 2 días a 2-8°C si se protege de la luz.

VALORES DE REFERENCIA

Adultos³:

Directa	Hasta 0,2 mg/dL = 3,4 µmol/L.
---------	-------------------------------

Estos valores se dan únicamente a título orientativo; es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios intervalos de referencia.

CALIBRACIÓN

Se recomienda el uso de un calibrador con base de suero (Calibrador de Bioquímica, cod. 16011).

PARÁMETROS DEL ENSAYO

GENERAL	Test name	A25	A15
		BILIRUBIN DIRECT endpoint mon. serum mg/dL increasing	BILIRUBIN DIRECT endpoint mon. serum mg/dL increasing
	Analysis mode		
	Sample type	serum	serum
	Units	mg/dL	mg/dL
	Reaction type	increasing	increasing
	Decimals	1	1
	Replicates	1	1
	Name of assoc. constituent	-	-
PROCEDURE	Type of reading	bichrom.	bichrom.
	Volumes		
	Sample	30	30
	Reagent 1	300	300
	Reagent 2	-	-
	Washing	1,2	1,2
	Predilution factor	-	-
Filters			
Main	635	635	
Reference	670	670	
Times			
Reading 1	300 s	312 s	
Reading 2	-	-	
Reagent 2	-	-	
Portidilution factor	2	2	
CALIBRATION	Type of calibration	multiple	multiple
	Calibrator replicates	3	3
	Blank replicates	3	3
	Calibration curve	-	-
OPTIONS	Blank absorbance limit	0,05	0,05
	Knecht blank limit	-	-
	Linearity limit	15	15

CONTROL DE CALIDAD

Se recomienda el uso de los Sueros Control Bioquímica niveles I (cod. 18005, 18009 y 18042) y II (cod. 18007, 18010 y 18043), para verificar la funcionalidad del procedimiento de medida.

Cada laboratorio debe establecer su propio programa de Control de Calidad interno, así como procedimientos de corrección en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias aceptables.

CARACTERÍSTICAS METROLÓGICAS

Los datos siguientes se obtuvieron usando un analizador A25. Los resultados son similares a los del A15. Los detalles sobre los datos de evaluación están disponibles bajo solicitud.

- Límite de detección: 0,01 mg/dL = 0,17 µmol/L.

- Límite de linealidad: 15 mg/dL = 257 µmol/L.

- Repetibilidad (intra-serie):

Bilirrubina directa	CV	n
0,74 mg/dL = 12,6 µmol/L	0,9 %	20
1,52 mg/dL = 26,0 µmol/L	0,7 %	20

- Reproducibilidad (inter-serie):

Bilirrubina directa	CV	n
0,74 mg/dL = 12,6 µmol/L	3,8 %	25
1,52 mg/dL = 26,0 µmol/L	2,8 %	25

- Veracidad: Los resultados obtenidos con este procedimiento no mostraron diferencias sistemáticas cuando se compararon con un procedimiento de referencia. Los detalles de los experimentos de comparación están disponibles bajo solicitud.

- Interferencias: La hemólisis no interfiere (hemoglobina 10 g/L). La lipemia (triglicéidos > 5 g/L) interfiere. Otros medicamentos y sustancias pueden interferir⁴.

CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS

La bilirrubina es un producto de desecho derivado del grupo hemo de la hemoglobina de los eritrocitos dañados o senescentes, que son destruidos en las células reticuloendoteliales. Una vez producida, la bilirrubina se transporta al hígado en asociación con la albúmina. La bilirrubina en el hepatocito se conjuga con el ácido glucurónico y se excreta en la bilis. Existen una serie de enfermedades hereditarias o adquiridas que afectan a la producción, captación, metabolismo y excreción de bilirrubina, resultando en una hiperbilirrubinemia⁵.

Se observa hiperbilirrubinemia no conjugada en recién nacidos (ictericia fisiológica), en un aumento de la destrucción de eritrocitos (anemia hemolítica, hematoma extenso), en eritropoyesis deficiente así como en algunas enfermedades genéticas poco frecuentes (síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar).

La hiperbilirrubinemia conjugada se asocia a una disminución en la excreción de bilis debida a enfermedades hepáticas (hepatitis o cirrosis) o bien a una colestasis intra o extrahepática.

La ictericia es una manifestación clínica de la hiperbilirrubinemia, que consiste en una deposición de los pigmentos biliares en la piel, originando coloración amarillenta de la piel y mucosas.

El diagnóstico clínico no debe realizarse teniendo en cuenta el resultado de un único ensayo, sino que debe integrar los datos clínicos y de laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pearman FC and Lee RTY. Detection and measurement of total bilirubin in serum, with use of surfactants as solubilizing agents. Clin Chem 1974; 20: 447-453.
2. Zoppi F, Peracino A, Fenil D, Marcovina S and Ramella C. Metodo per la determinazione della bilirubina totale e coniugata. Uso di un tensioattivo cationico come agente solubilizzante. Giorn H Chim Cl 1976; 1:343-359.
3. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd edition. Burtis CA, Ashwood ER. WB Saunders Co., 1994.
4. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 3th ed. AACCC Press, 1997.
5. Friedman and Young. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3th ed. AACCC Press, 1997.

M25114-0807

BioSystems S.A. Costa Brava 50, Barcelona (Spain)
ISO 13485: TÜV Rheinland - Reg. SX 40102183 0001
ISO 9001: TÜV CERT - Reg. 01 100 6496

07/2006

GOT (ASAT) IFCC MOD.

Prueba liquiUV

Aspartato aminotransferasa (EC 2.6.1.1)

Presentación del estuche

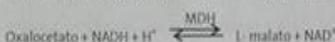
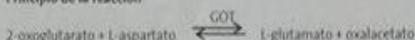
REF	12211	16 x 5 ml	Estuche M-Test completo
	12011	10 x 10 ml	Estuche completo
	12021	8 x 50 ml	Estuche completo
	12031	4 x 250 ml	Estuche completo

IVO

Método

Método cinético para la determinación de la actividad de ASAT de acuerdo a las recomendaciones del panel de expertos de la IFCC (Federación Internacional de Química Clínica) sin activación por piridoxalfosfato.

Principio de la reacción



Contenidos

REF	12211	12011	12021	12031
REF	16 x 4 ml	10 x 8 ml	8 x 40 ml	4 x 200 ml
SUB	1 x 16 ml	2 x 10 ml	8 x 10 ml	4 x 50 ml
BUF	Buffer / reactivo enzimático			
	Buffer TRIS (pH 7,9)			100 mmol/l
	L-aspartato			300 mmol/l
	LDH			≥ 1,13 kU/l
	MDH			≥ 0,75 kU/l
	Azida de Sodio			0,095 %
SUB	Sustrato			
	2-oxoglutarato			60 mmol/l
	NADH			0,9 mmol/l
	Azida de Sodio			0,095 %

Preparación de reactivos y estabilidad

Procedimiento 1, partida con sustrato

Los reactivos están listos para usar.

Los reactivos son estables, aún después de abiertos, hasta su fecha de caducidad cuando se almacenan de 2...8°C protegidos de la luz. Evitar la contaminación.

Procedimiento 2, partida con muestra

REF 12031 y 12021: Poner el contenido de un frasco SUB en un frasco de BUF, mezclar cuidadosamente.

REF 12211: Pipetear 1 ml del frasco SUB en un frasco de BUF, mezclar cuidadosamente.

REF 12011: Pipetear 2 ml del frasco SUB en un frasco de BUF, mezclar cuidadosamente.

El reactivo de trabajo es estable 4 semanas de 2...8°C y 5 días de 15...25°C.

Muestras

Suero, plasma con heparina o EDTA.

¡Evitar la hemólisis!

Disminución de la actividad a los 3 días a +4°C ~ 8%, a 20...25°C ~ 10%.

Ensayo

Longitud de onda: Hg 365 nm, 340 nm ó Hg 334 nm

Paso de luz: 1 cm

Temperatura: 25°C, 30°C o 37°C

Medición: Frente al aire (disminución de la absorbancia)

Llevar los reactivos y las cubetas a la temperatura deseada. La temperatura debe permanecer constante (± 0,5°C) durante la prueba.

Procedimiento 1*

Pipetear en cubetas	25°C, 30°C	37°C
Muestra	200 µl	100 µl
BUF	1000 µl	1000 µl
Mezclar, incubar por 5 minutos a la temperatura deseada		
SUB	250 µl	250 µl
Mezclar, leer la absorbancia después de 1 minuto y al mismo tiempo activar el cronómetro. Leer de nuevo la absorbancia exactamente después de 1, 2 y 3 minutos.		

Procedimiento 2*

Pipetear en las cubetas	25°C, 30°C	37°C
Muestra	200 µl	100 µl
Reactivo de trabajo	1000 µl	1000 µl
Mezclar, leer la absorbancia después de 1 minuto y al mismo tiempo activar el cronómetro. Leer nuevamente la absorbancia exactamente después de 1, 2 y 3 minutos.		

* Método semi micro; para métodos micro duplicar los volúmenes.

Cálculos

Para cambios de absorbancia por minuto (ΔA/min.) de 0,06 a 0,08 (Hg 365 nm) o de 0,12 a 0,16 (Hg 334 nm, 340 nm) (procedimiento 1+2) sólo emplear la medición de los 2 primeros minutos en el cálculo (1 minuto de incubación, 2 minutos de medición).

U/l = ΔA/min x	partida con muestra		partida con sustrato	
Longitud de onda	25°C, 30°C	37°C	25°C, 30°C	37°C
Hg 334 nm	971	1780	1173	2184
340 nm	952	1745	1151	2143
Hg 365 nm	1765	3235	2132	3971

Factor de conversión de unidades tradicionales U/l a unidades SI, kat/l:

$$1 \text{ U/l} = 16,67 \times 10^{-3} \text{ kat/l}$$

$$1 \text{ µkat/l} = 60 \text{ U/l}$$

Características de la ejecución

Linealidad

Si la diferencia de absorbancia por minuto (ΔA/min.) o la actividad excede

Longitud de onda [nm]	ΔA/min	25°C, 30°C [U/l]	37°C [U/l]
Hg 365	0,080	170	320
Hg 334/340	0,160	190	350

diluir 0,1 ml de muestra con 0,9 ml de solución salina fisiológica (NaCl 0,9%) y repetir el ensayo usando esta dilución. Multiplicar el resultado por 10.

En sueros con muy alta actividad, la absorbancia inicial puede ser muy baja dado que la mayor parte del NADH ya puede haberse consumido antes de la primera lectura. En este caso, diluir la muestra como descrito antes.

Las características de ejecución de la prueba pueden ser encontradas en el informe de verificación, accesible via www.human.de/data/gb/vr/en-gotli.pdf ó www.human.de.com/data/gb/vr/en-gotli.pdf

Valores de referencia^{1,6}

Temperatura	25°C	30°C	37°C	IFCC*
Hombres hasta	18 U/l	25 U/l	37 U/l	35
Mujeres hasta	15 U/l	21 U/l	31 U/l	31

* con activación par piridoxalfosfato

Control de calidad

Pueden ser empleados todos los sueros control con valores de GOT determinados por este método.

Nosotros recomendamos el uso de nuestro suero de origen animal HumaTrol o nuestro suero de origen humano SERODOS como control de calidad.

Automatización

Proposiciones para la aplicación de los reactivos sobre analizadores están disponibles sobre demanda. Cada laboratorio tiene que validar la aplicación en su propia responsabilidad.

Notas

BUF y SUB contienen azida de sodio (0,095%). No ingerirlo. Evitar el contacto con la piel y membranas mucosas.

Literatura

- Clin. Chim. Acta 70, 19-42 (1976)
- Wallnöfer H. et al., Synopsis der Leberkrankheiten, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974
- Thiefeld, W. et al., Dtsch. med. Wochr. 99, 343 (1974)
- Schumann, G. et al., Clin. Chem. Lab. Med. 40, 725-733 (2002)
- Schumann, G., Klauke, R., Clin. Chim. Acta 327, 69-79 (2003)
- Fischbach, F., Zawta, B., Klin. Lab. 38, 555-561 (1992)

EN-GOTU NF 1221101 E 02-2011-18

CE
Human

Human Gesellschaft für Biochemie und Diagnostica mbH
Max-Planck-Ring 21 · 65205 Wiesbaden · Germany
Telefon +49 6322-9988-0 · Telefax +49 6322-9988-100 · e-Mail human@human.de

GPT (ALAT) IFCC MOD.

Prueba liquiUV

Alanina aminotransferasa (EC 2.6.1.2)

Presentación del estuche

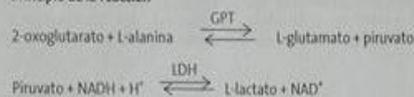
REF	12212	16 x 5 ml	Estuche M-test completo
	12012	10 x 10 ml	Estuche completo
	12022	8 x 50 ml	Estuche completo
	12032	4 x 250 ml	Estuche completo

IVD

Método¹

Método cinético para la determinación de la actividad de la ALAT (GPT) de acuerdo a las recomendaciones del panel de expertos de la IFCC (Federación Internacional de Química Clínica). Sin activación por piridoxalfosfato.

Principio de la reacción



Contenidos

REF	12212	12012	12022	12032
BUF	16 x 4 ml	10 x 8 ml	8 x 40 ml	4 x 200 ml
SUB	1 x 16 ml	2 x 10 ml	8 x 10 ml	4 x 50 ml
BUF	Buffer / Reactivo enzimático			
	Buffer TRIS (pH 7,4)			
				125 mmol/l
	L-alanina			
				625 mmol/l
	LDH			
				≥ 1,5 kU/l
	Azida de Sodio			
				0,095 %
SUB	Sustrato			
	2-oxoglutarato			
				75 mmol/l
	NADH			
				0,9 mmol/l
	Azida de Sodio			
				0,095 %

Preparación del reactivo y estabilidad

Procedimiento 1: partida con sustrato

Los reactivos están listos para el uso.

Los reactivos son estables, aún después de abiertos, hasta su fecha de caducidad cuando se almacenan de 2...8°C protegidos de la luz.

Evitar la contaminación del reactivo!

Procedimiento 2: partida con muestra

REF 12032 y 12022: Poner el contenido de un frasco SUB en un frasco BUF, mezclar cuidadosamente.

REF 12212: Pipetear 1 ml del frasco SUB en un frasco BUF respectiva, mezclar cuidadosamente.

REF 12012: Pipetear 2 ml del frasco SUB en un frasco BUF respectiva, mezclar cuidadosamente.

El reactivo de trabajo es estable 4 semanas de 2...8°C; 5 días de 15...25°C.

Muestras

Suero, plasma con heparina o con EDTA.

Evitar la hemólisis!

Disminución de la actividad con 3 días

a +4°C: ~ 10%
a 20...25°C: ~ 17%

Ensayo

Longitud de onda: Hg 365 nm, 340 nm, o Hg 334 nm
 Paso de luz: 1 cm
 Temperatura: 25°C, 30°C o 37°C
 Medición: Frente a aire. (disminución de la absorbancia)

Llevar los reactivos y cubetas a la temperatura deseada. La temperatura debe permanecer constante (± 0,5°C) durante la prueba.

Procedimiento 1*

Pipetear en cubetas	25°C, 30°C	37°C
Muestra	200 µl	100 µl
BUF	1000 µl	1000 µl
Mezclar, incubar por 5 minutos a la temperatura deseada		
SUB	250 µl	250 µl
Mezclar, leer la absorbancia después de 1 minuto y al mismo tiempo activar el cronómetro. Leer nuevamente la absorbancia exactamente después de 1, 2 y 3 minutos.		

Procedimiento 2*

Pipetear en las cubetas	25°C, 30°C	37°C
Muestra	200 µl	100 µl
Reactivo de trabajo	1000 µl	1000 µl
Mezclar, leer la absorbancia después de 1 minuto y al mismo tiempo activar el cronómetro. Leer nuevamente la absorbancia exactamente después de 1, 2 y 3 minutos.		

* Método semi micro; para método macro duplicar los volúmenes.

Cálculos

Para cambios de absorbancia por minuto (ΔA/min.) entre 0,06-0,08 (Hg 365 nm) o de 0,12-0,16 (Hg 334 nm, 340 nm) emplear la medición de los 2 primeros minutos en el cálculo (1 minuto de incubación; 2 minutos de medición).

U/l = ΔA/min x	partida con muestra		partida con sustrato	
Longitud de onda	25°C, 30°C	37°C	25°C, 30°C	37°C
Hg 334 nm	971	1780	1173	2184
340 nm	952	1745	1151	2143
Hg 365 nm	1765	3235	2132	3971

Factor de conversión de unidades tradicionales U/l en unidades SI kat/l

$$1 \text{ U/l} = 16,67 \times 10^{-3} \text{ kat/l}$$

$$1 \text{ kat/l} = 60 \text{ U/l}$$

Características de la ejecución

Linealidad

Si la diferencia de absorbancia por minuto (ΔA/min.) o la actividad excede

Longitud de onda [nm]	ΔA/min	25°C, 30°C [U/l]	37°C [U/l]
Hg 365	0,080	170	320
Hg 334/340	0,160	190	350

diluir 0,1 ml de la muestra con 0,9 ml de solución salina fisiológica (NaCl 0,9%) y repetir el análisis usando esta dilución. Multiplicar el resultado por 10.

En sueros con muy alta actividad, la absorbancia inicial puede ser muy bajo dado que la mayor parte del NADH ya puede haberse consumido antes de la primera lectura. En este caso, diluir la muestra como descrito antes.

Las características de ejecución de la prueba pueden ser encontradas en el informe de verificación, accesible via www.human.de/data/gb/vr/en-gptli.pdf o www.human-de.com/data/gb/vr/en-gptli.pdf

Valores de referencia^{2,4}

Temperatura	25°C	30°C	37°C	IFCC*
Hombres hasta	22 U/l	30 U/l	42 U/l	45 U/l
Mujeres hasta	17 U/l	23 U/l	32 U/l	34 U/l

* con activación por piridoxalfosfato

Control de calidad

Todos los sueros controles con valores de GPT determinados por este método pueden ser empleados.

Nosotros recomendamos el uso de nuestro suero de origen animal HumaTrol o nuestro suero de origen humano SERODOS como control de calidad.

Automatización

Proposiciones para la aplicación de los reactivos sobre analizadores están disponibles sobre demanda. Cada laboratorio tiene que validar la aplicación en su propia responsabilidad.

Nota

BUF y SUB contienen azida de sodio (0,095%). No ingerirlo. Evitar el contacto con la piel y membranas mucosas.

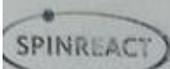
Literatura

- Clin. Chim. Acta 105, 147-172 (1980)
- Wallhöfer H. et al.; Synopsis der Leberkrankheiten, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974
- Thefeld, W. et al.; Dtsch. med. Woch. 99, 343 (1974)
- Schumann, G. et al.; Clin. Chem. Lab. Med. 40, 725-733 (2002)
- Schumann, G., Klauke, R.; Clin. Chim. Acta 327, 69-79 (2003)
- Fischbach, F., Zawta, B.; Klin. Lab. 38, 555-561 (1992)

IN-GPTLI INP 1221201 E 10-2011-19



Human Gesellschaft für Biochemie und Diagnostik mbH
 Max-Planck-Ring 21 · 65201 Wiesbaden · Germany
 Telefon +49 6122-9988-0 · Telefax +49 6122-9988-200 · e-Mail human@human.de



PT

PT

Tromboplastina

Determinación del Tiempo de Protrombina (PT)

IVD
Conservar a 2-8°C

USO PREVISTO

Tromboplastina cálcica de alta sensibilidad para la determinación del Tiempo de Protrombina, para la evaluación de la vía extrínseca de la coagulación y para el control de la Terapia Anticoagulante Oral en plasma humano citratado.

PRINCIPIO DEL METODO

Basado en el test de A. Quick, el ensayo mide el tiempo transcurrido hasta la formación del coágulo después de la mezcla del plasma con Tromboplastina (un extracto de tejido rico en Factor Tisular, fosfolípidos y calcio). La coagulación se inicia por activación del FVII con el Factor Tisular¹.

COMPOSICIÓN

PT	Tromboplastina de cerebro de conejo, cloruro cálcico, inhibidor de heparina, tampón y conservantes. Liofilizado.
----	--

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Evitar contacto con piel y ojos (S24/25). Utilizar equipos de protección adecuados (S36).
- El valor de ISI indicado por cada lote de reactivo es genérico para instrumentos foto-ópticos. Se recomienda la determinación del ISI local¹.
- Cada laboratorio debe establecer su valor de referencia para cada lote de reactivo.

PREPARACIÓN

Reconstituir (->) el contenido de un vial con 4,0 mL (Ref. 1709222-1709224-1709225) o 2 mL (Ref. 1709223) de agua destilada. Tapar el vial y mezclar suavemente hasta disolver su contenido. Evitar la formación de espuma. Mantener 15 min. a temperatura ambiente (aprox. 25°C) agitando suavemente antes de cada uso.

ESTABILIDAD

El producto sin reconstituir es estable hasta la fecha indicada en la etiqueta conservado a 2-8°C. El producto reconstituido es estable 30 días a 2-8°C o 24 h a 25°C. No congelar el reactivo reconstituido.

MUESTRAS

Nueve volúmenes de sangre venosa deben ser mezcladas con un volumen de citrato trisódico. Inmediatamente después de la obtención de la muestra, centrifugar la muestra a 2500 x g 15 min. y transferir el plasma a contenedores de vidrio siliconado o plástico. La muestra es estable 24 horas a temperatura ambiente (15-25°C). No se recomienda conservar a 2-8°C para evitar la activación del FVII².

PROCEDIMIENTO

El reactivo puede emplearse en técnica manual, mecánica, foto-óptica o con cualquier instrumento apto para detectar la formación del coágulo.

Procedimiento del test PT

1. Precalentar a 37±1°C la cantidad necesaria de reactivo de Tromboplastina y la muestra durante no más de 10 min.
2. Iniciar el test PT mezclando dos volúmenes (ejemplo: 200µl) de reactivo precalentado con un volumen (ejemplo: 100µl) de plasma citrado precalentado. Empezar a contar el tiempo transcurrido en el momento de la mezcla. Detener en el momento de la formación del coágulo.

RESULTADOS

Los valores se pueden expresar en segundos, en Tasa de PT (PR, comparando con un valor de referencia), porcentaje de actividad (% con curva de calibración utilizando un plasma (pool o liofilizado) de referencia), o en tasa internacional normalizada (INR):

$$INR = \frac{PT (seg)}{PT referencia (seg)}^{ISI}$$

El ISI (Índice de Sensibilidad Internacional) depende del lote de reactivo y del sistema analítico utilizado. Spinreact indica para cada

lote de reactivo PT un valor de ISI genérico para detección foto-óptica del coágulo.

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras plasmas control valorados. Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar el instrumento, los reactivos y la técnica.

PLASMA CALIBRADOR COAGULACIÓN	REF: 1709101
PLASMA CONTROL NORMAL	REF: 1709104
PLASMA CONTROL PATOLÓGICO	REF: 1709106

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA

Utilizando el coagulómetro BioBas10, a partir de 20 muestras normales se determinó el rango de referencia (95% confianza): 11,1-14,3 segundos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL METODO

Precisión: La precisión ha sido estudiada en el coagulómetro de Spinreact BioBas1000 utilizando plasmas liofilizados normal (nivel 1) y patológico (nivel 2) durante 19 días (dos series/día) y cuatro replicados en cada serie, con los siguientes resultados:

Nivel	n	Media (seg.)	Coeficiente de variación		
			Intra-Serie	Inter-serie	Total
1	112	13,8	1,6 %	0 %	2,2 %
2	112	37,3	1,7 %	0 %	2,5 %

Sensibilidad:

	FII		FV		FVII		FX	
	%	PT (s)						
91	13,3	89	13,2	97	13,2	94	13,5	
73	13,5	71	13,8	78	13,4	75	14,1	
50	14,1	49	14,7	48	14,2	52	14,8	
36	14,6	40	15,1	44	14,4	42	15,8	
32	14,9	31	16,0	34	14,7	33	16,5	

INTERFERENCIAS

El reactivo PT de Spinreact contiene un inhibidor específico de la heparina. Concentraciones de heparina ≤1UI/mL no influyen en la determinación del PT.

Descartar muestras hemolíticas o coaguladas. Con coagulómetro BioBas1000, triglicéridos (Intralipid) no interfiere hasta 300 mg/dL, hemoglobina no interfiere hasta 100 mg/dL, y bilirubina no interfiere hasta 15 mg/dL.

Algunos medicamentos comunes pueden afectar al resultado de PT³.

BIBLIOGRAFIA

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) H47: One-stage Prothrombin Time test and Activated partial Thromboplastin Time test, approved guideline
2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) H21: Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; approved guideline
3. Poller L. The Prothrombin Time. WHO/LAB/98.3. 1998.

PRESENTACIÓN

Ref. 1709222		4 x 4 mL
Ref. 1709223	Cont.	10 x 2 mL
Ref. 1709224		10 x 4 mL
Ref. 1709225		6 x 4 mL

COS11-E 15/09/15



SPINREACT,S.A./S.A.U. C/ra Santa Coloma, 7.E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (DI) SPAIN
Tel. +34 972 69 00 00 Fax +34 972 69 00 99 e-mail: spinreact@spinreact.com