

**"UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTOBAL DE HUAMANGA"**

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ESCUELA DE FORMACION PROFESIONAL DE BIOLOGIA



**PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO EN
PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTIMALARICO
AYACUCHO 1998**

**TESIS PARA OPTAR EL TITULO DE:
BIOLOGA**

ESPECIALIDAD MICROBIOLOGIA

PRESENTADA POR:

BACH. NIDIA PAULETT MENDOZA DAVALOS

AYACUCHO - 1999

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA DE FORMACION PROFESIONAL DE BIOLOGIA

EL Jurado calificador da constancia de que el presente trabajo de Tesis, presentada por la Srta. Bachiller NIDIA PAULETT MENDOZA DAVALOS, titulada:

“PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTIMALARICO. AYACUCHO 1998”.

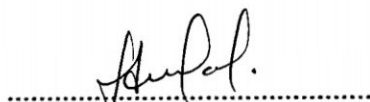
Fue sustentada y aprobada con la nota de TRECE (13), con fecha 30 de abril de 1999.



MSc. Elmer A. Avalos Pérez
Presidente (e) – Jurado



Mg. Homero Ango Aguilar
Miembro – Jurado



Bloga. Roberta B. Anaya G.
Miembro – Jurado



Bloga. Pedro Ayala Gómez
Secretario – Docente

DEDICATORIA

**A mis queridos padres LUISA y FERNANDO
Por su sacrificio invaluable y apoyo moral
Que posibilitaron la culminación de mi
Formación profesional.**

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, mi alma mater, por haberme acogido en sus aulas durante mi formación profesional, a los docentes de la Facultad de Ciencias Biológicas, por sus acertadas enseñanzas y orientaciones en el logro de mis metas.

Agradezco de manera especial al Profesor Blgo. Yuret Miranda Tomasevich, Profesora Blga. Rosa Guevara Montero, por su asesoramiento. Dicho aradecimiento creo conveniente plasmarlo en la persona del Bach. Walberto Benites Vargas por su apoyo brindado durantente la realización de dicho trabajo.

RESUMEN

La cloroquina y primaquina, medicamentos de elección para el tratamiento del paludismo, pueden ocasionar reacciones secundarias debido a su toxicidad, influyendo, entre los trastornos gastrointestinales, sobre la función hepática, con incremento de ciertas enzimas, cuyos niveles de concentración estarán supeditados al medicamento utilizado, tiempo de tratamiento, edad del paciente, así como la densidad parasitaria. Es por ello, que se llevó a cabo el presente trabajo de investigación con 50 pacientes palúdicos que recibieron tratamiento antimalárico en el Programa de Control de Enfermedades Transmisibles, Sub Programa Malaria del Hospital Sub Regional de Ayacucho, entre los meses de Junio a Octubre de 1998, en base a los siguientes objetivos: Determinar los valores de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas en pacientes maláricos, antes y después del tratamiento; correlacionar los valores de las pruebas hepáticas determinadas con variables como la , edad, sexo, densidad parasitaria y tiempo de enfermedad.

La muestra fue obtenida por punción venosa, de la que se obtuvo suero, que fue procesada bioquímicamente a través de la metodología propuesta por

DIAGNOTEST para la determinación de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas.

Los resultados obtenidos demuestran que la administración de fármacos antimaláricos, influyen sobre la función hepática, incrementándose los valores de fosfatasa alcalina y transaminasas, observándose un incremento en su concentración en el 70% y 100%, respectivamente, de pacientes después del tratamiento. Más no así en el incremento de bilirrubina, pues, la acción propia del parásito causó el incremento de dicha sustancia orgánica, notándose ello, incluso, antes del tratamiento con antimaláricos. Asimismo, los pacientes cuyas edades están entre los 24-34 años de edad presentaron mayores casos de incremento de bilirrubina, mientras que para la fosfatasa alcalina, se observó en los mayores de 35 años. La densidad parasitaria influyó en forma directamente proporcional sobre los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas.

CONTENIDO

| | Pág. |
|----------------------------------|------|
| INTRODUCCION | 6 |
| I. REVISION BIBLIOGRAFICA | 9 |
| 1. MALARIA ó PALUDISMO | 9 |
| 1.1. ETIOLOGIA | 9 |
| 1.2. BIOLOGIA DEL PARASITO | 10 |
| 1.3. PATOGENIA | 11 |
| 1.4. MANIFESTACIONES CLINICAS | 12 |
| 1.5. DIAGNOSTICO | 12 |
| 1.6. TRATAMIENTO | 13 |
| 1.7. PREVENCION | 14 |
| 2. ANTIMALARICOS | 15 |
| 2.1. TIPOS DE ACCION | 15 |
| 2.2. CLASIFICACION | 16 |
| 3. EL HIGADO | 19 |
| 3.1. HEPATOPATIAS | 19 |
| 3.2. PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA | 20 |
| II. MATERIALES Y METODOS | 23 |
| 2.1. RECOLECCION DE LA MUESTRA | 23 |
| 2.2. ANALISIS BIOQUIMICO | 24 |
| III. RESULTADOS | 29 |
| IV. DISCUSIONES | 42 |
| V. CONCLUSIONES | 51 |
| V. RECOMENDACIONES | 53 |
| BIBLIOGRAFIA | |
| ANEXOS | |

INTRODUCCION

En 1974, la 27ª Asamblea Mundial de la Salud, después de haber estudiado la situación malárica del mundo, concluyó que la malaria continúa siendo una enfermedad cuyo control resiste alta prioridad, como consecuencia de que el paludismo, causa enfermedad clínica, a menudo grave, a más de 100 millones de personas y más de un millón de muertes, socava la salud y el bienestar de las mujeres y sus familias, pone en peligro la supervivencia de los niños, debilita a la población activa y consume los escasos recursos tanto individuales como nacionales (BOSP, 1994).

En el Perú, la malaria representa un problema de salud, pues, según reportes del Ministerio de Salud, en 1993, la cifra reportada fue de 85,504 casos de paludismo por *Plasmodium vivax*, con una población de 8 millones de habitantes en áreas de alto y mediano riesgo. El comportamiento y tendencia de la enfermedad tiene un patrón expansivo, en las áreas fronterizas y el nor oriente del Perú, con la diseminación a los valles interandinos (MINSAL,1995).

Ello, ha motivado amplias discusiones acerca del resurgimiento de la enfermedad, cambios en la metodología de control, y la necesidad de dar nuevo

ímpetu al programa, teniendo en cuenta los principios fundamentales de la planificación de salud para obtener las condiciones políticas y la cooperación técnica y financiera necesarias para aplicar las mejores medidas antimaláricas posibles con los recursos disponibles.

Sin embargo, el paludismo es curable. Los ya extensos conocimientos adquiridos sobre la enfermedad, constituyen la base de lucha contra el paludismo, donde los sistemas locales de salud, entre ellos Ayacucho, cuentan con los instrumentos para frenar esta enfermedad.

Pero, la lucha antimalárica presenta una serie de obstáculos, el primero de ellos se refiere a la resistencia fisiológica de los vectores, pues, de las 10 especies de anofelinos, 4 presentan resistencia al DDT, HCB, DLN y Malatión, que origina el problema de la persistencia (PALACIOS,S.1994). En segundo lugar actualmente se observa resistencia de *Plasmodium falciparum* a la cloroquina, con grados que oscilan del RI AL RII, mediante pruebas de su susceptibilidad in vivo (LIANG, K. 1993). Que determina una rebeldía al tratamiento quimioterápico con riesgo de prevalencia en la región. Finalmente, en tercer lugar, la frecuente administración de fármacos antimaláricos en los pacientes palúdicos, pueden ocasionar reacciones adversas, conocidas como Reacción Adversa a Medicamentos (RAM), que obligan a una suspensión temporal o definitiva del medicamento.

Hasta hace unos 40 años, la quinina, alcaloide natural extraído de la quina, constituía la droga más importante utilizada en el paludismo, pero debido a su acción tóxica, en la actualidad ha sido desplazada casi totalmente por los modernos medicamentos sintéticos, que son más potentes y menos tóxicos, tales como la cloroquina y primaquina, últimamente se están haciendo estudios de la artemisinina (BOSP, 1994).

La cloroquina y la primaquina, por ser los medicamentos de elección primaria para el tratamiento del paludismo, pueden ocasionar reacciones secundarias del organismo debido a su toxicidad, pues, además de producir trastornos gastrointestinales, nerviosos y de irritación, pueden ser causa de manifestaciones hemáticas, tales como la leucopenia, trombocitopenia y, en el caso de la primaquina, la producción de una reacción hemolítica intravascular semejante a la de las sulfonamidas (CAMMAROTO, 1995). En el caso de los trastornos gastrointestinales, va tener influencia sobre la función hepática, ya sea por daño hepatocelular, colestasis, que va a conducir al incremento de la bilirrubina y de las enzimas fosfatasa alcalina y transaminasas, cuyos niveles de concentración estarán supeditados al medicamento utilizado, tiempo de tratamiento así como a la edad del paciente y densidad parasitaria.

En base a esta problemática, es que se llevó a cabo el presente trabajo de investigación, planteándose para ello los siguientes objetivos.

- Determinar los valores de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas en pacientes maláricos, antes y después del tratamiento quimioterápico.
- Correlacionar los valores de las pruebas hepáticas determinadas con variables como la edad, sexo, densidad parasitaria y tiempo de enfermedad.

El presente trabajo de investigación fue realizado en el Laboratorio de Referencia Regional de Ayacucho, y en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristobal de Huamanga.

I. REVISION BIBLIOGRAFICA

1. MALARIA O PALUDISMO

El paludismo o malaria es una enfermedad endémica en la mayor parte de las regiones tropicales y sub-tropicales de Asia, Africa y América, aunque también existe en algunas zonas templadas. Las especies *P. vivax* y *P. falciparum* son los que producen cerca del 95 % de las infecciones, la primera es la que tiene una distribución geográfica más amplia; sin embargo, la segunda, que se limita más a zonas tropicales, es la que produce mayor mortalidad (GARCIA J. 1996).

1.1. ETIOLOGÍA

El agente causante de la enfermedad, es un protozooario Apicomplexa, perteneciente al Género *Plasmodium*, cuyas especies son las consideradas como las responsables de la enfermedad, con diversidad de manifestaciones clínicas, de acuerdo a la especie parasitaria presente, se conocen 4 especies causantes del paludismo:

- *Plasmodium vivax*, que es la más frecuente y causante de la fiebre terciana benigna;
- *Plasmodium falciparum*, especie de alta peligrosidad, causante de la fiebre terciana maligna;
- *Plasmodium malarie*, causante de la fiebre cuartana;
- *Plasmodium ovale*, causante de la fiebre terciana benigna (LONDOÑO, I 1994).

1.2. BIOLOGIA DEL PARASITO

En su ciclo Biológico, el género *Plasmodium* parasita dos tipos de huéspedes: un vertebrado (hombre) en el que se desarrolla la fase asexuada o esquizogónica, y un artrópodo, la hembra hematófaga de un mosquito del género *Anopheles*, en el que tiene lugar la fase sexuada o esporogónica. Cuando la hembra del mosquito perteneciente al género *Anopheles* contaminado con los *Plasmodios* del paludismo pica al hombre junto con su saliva penetra en la sangre, los *Plasmodios*, representados por los esporozoitos de forma filiforme se introducen en las células hepáticas y de otros órganos y tejidos del organismo humano.

El mecanismo de transmisión, es mediante la picadura de la hembra del mosquito del género *Anopheles*, que tiene hábitos nocturnos. Hay alrededor de 430 especies de anofelinos, de los que cerca de 100 se han asociado a la transmisión del paludismo al hombre.

Ocasionalmente la malaria puede tener otros mecanismos de transmisión: transfusión de sangre no controlada, el compartir jeringas contaminadas (GARCIA J. 1996) también pueden ser transmitidas de madre a feto (MIMS, 1995). Como se

mencionó 4 especies de *Plasmodium* producen paludismo, siendo el *P.falciparum* el más virulento. Las primeras esperanzas de erradicación mediante control de los mosquitos y quimioterapia se han visto defraudadas por la aparición de resistencia a los fármacos, y el paludismo está aumentando a nivel mundial. Se calcula que infecta aproximadamente a la tercera parte de la población del mundo, con unos 10 millones de casos anuales y quizá a 2 millones de muertes (GARCIA J. 1996).

1.3. PATOGENIA

Uno de los hechos patogénicos más destacados en el paludismo es la anemia. Inicialmente se debe a la rotura de los hematíes parasitados por los esquizogontes maduros para liberar los merozoitos, posteriormente intervienen otros factores como: La inhibición de la eritropoyesis por alfa-TNF, la lisis de los eritrocitos por la activación del complemento al fijarse inmunocomplejos específicos maláricos y la eliminación por el bazo de los eritrocitos parasitados: los merozoitos de *P. vivax* y *P. ovale* infectan principalmente hematíes jóvenes (reticulocitos), *P. malarie* eritrocitos maduros y *P. falciparum* cualquier forma eritrocitaria. En las formas graves de paludismo por *P. falciparum* hay efectos metabólicos severos, como la hipoglucemia generada por el gran consumo de glucosa de los numerosos parásitos, por el efecto hipoglucemiante del alfa-TNF y por la menor ingesta de alimentos durante los primeros días de la enfermedad.

La hipoxia tisular, resultante de la anemia y de la obstrucción microvascular y la hipoglucemia van a ser el origen de complicaciones cerebrales, renales, pulmonares y de otros órganos que se pueden dar en las infecciones por *P. falciparum*. (GARCIA J, 1996).

1.4. MANIFESTACIONES CLINICAS

El cuadro clínico del paludismo depende de la edad y estado inmunitario del hospedero, así como de la especie del parásito. El dato más característico es la fiebre que sigue de cerca de la rotura de esquizogontes eritrocitarios y se cree debido principalmente a la inducción de citoquinas como IL-1 y factor de Necrosis Tumoral (alfa-TNF). A causa de sus ciclos vitales reguladores y sincronizados, las diferentes especies de paludismo producen patrones de fiebre característicos, con periodicidad de 48 horas (terciana, días 1 y 3) o 72 horas (cuartana, días 1 y 4) (GARCIA J, 1996).

1.5. DIAGNOSTICO

El diagnóstico se realiza por observación microscópica generalmente a partir de sangre periférica tomada de una punción con lanceta en la yema de los dedos. El momento ideal para tomar la muestra es durante el acceso febril, ya que los *Plasmodios* están en mayor número, conocida como gota gruesa, se obtiene una mayor sensibilidad (20 parásitos/ul de sangre) que con el frotis, dado que el equivalente en volumen de sangre observado por campo microscópico de inmersión es de 10 a 20 veces mayor (GARCIA J, 1996). Sin embargo, la presencia de parásitos en la sangre del paciente de un área endémica no significa que la causa de su enfermedad actual sea el paludismo, puesto que la parasitemia puede cursar sin síntomas. La demostración de anticuerpos mediante inmunofluorescencia o ELISA confirma la exposición previa, y el predominio de IgM debe sugerir un episodio reciente (MIMS. C , 1995).

1.6. TRATAMIENTO

Aunque el objetivo primordial del tratamiento debe ser la destrucción del parásito mediante la utilización de quimioterápicos antipalúdicos, adicionalmente se deben adoptar medidas generales para controlar la hipoxia, la hipoglucemia, la insuficiencia renal y otras complicaciones que puedan aparecer (GARCIA J, 1996).

El efecto de la corteza de quina sobre el paludismo se conoce desde hace 400 años, y el principio activo, la quinina, sigue siendo el fármaco de elección en el paludismo grave (MIMS. C, 1995).

La cloroquina es el tratamiento de elección en los paludismo causada por *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. falciparum* cloroquina - sensibles. Se administra fosfato de cloroquina por vía oral durante 3 días, y en caso de intolerancia oral se dará clorhidrato de cloroquina parenteralmente. En las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* se debe tratar adicionalmente con primaquina oral durante 14 días, con el objeto de erradicar las formas latentes intrahepáticas (hipnozoitos) y prevenir las recaídas.

Uno de los problemas más importantes planteados en el paludismo es la resistencia de *P. falciparum* a la cloroquina, en este caso se le administra por vía oral sulfato de quinina y clindamicina durante 7 días. En enfermos graves y con incapacidad para la medicación oral se administra por vía intravenosa gluconato de quinidina y clindamicina (GARCIA J, 1996).

Se han puesto varias teorías para explicar la aparición de parásitos resistentes de malaria, a saber: a) inactivación del fármaco por el *Plasmodium*; b) descenso de la penetración del fármaco; c) alteración del metabolismo del *Plasmodium* para eliminar el paso o los pasos previamente susceptibles al fármaco.

Los mecanismos de acción de los fármacos antimaláricos a nivel molecular, actúan primordialmente por inhibición de las enzimas que intervienen en la biosíntesis de los precursores del DNA o por formación de complejos moleculares con el propio DNA, bloqueando así la síntesis del DNA y RNA de los *Plasmodios* por inhibición de los DNA y RNA polimerasas (KOROLKOVAS, A. 1985).

MAENO, Y (1993), informa los efectos in vivo de la administración oral de la artemisinina contra la malaria por *Plasmodium falciparum* y *P. vivax*. Tanto el compuesto de artemisinina como sus derivados reducen rápidamente la parasitemia, lo que constituye una ayuda terapéutica muy valiosa en combinación con otros medicamentos.

Un estudio in vitro realizado recientemente en Estados Unidos permitió observar más exactamente como se produce la desorganización estructural del *Plasmodium* a partir de su exposición a H-dihidroartemisinina y C-artemisinina. Con microscopía electrónica, a las 2 horas de exposición se detectó en algunos de los parásitos tumefacción mitocondrial y dilatación de las cisternas del retículo endoplasmático y del espacio perinuclear. Se observó al mismo tiempo degeneración de las vacuolas alimentarias y reducción de los ribosomas. La degeneración de las vacuolas alimentarias parece ser la clave de la artemisinina al desencadenar las enzimas hidrolíticas, que a su vez deteriora el citoplasma.

1.7. PREVENCIÓN

Para evitar la proliferación de los Anopheles se realizan obras de ingeniería desecando los pantanos o mediante drenaje, así como uso de peces larvívoros.

Si el Anopheles ha succionado sangre, usualmente reposa en la pared más cercana, de allí que se emplea insecticidas de acción residual sobre esas superficies

(DDT, malathion, etc). Para evitar la transmisión a través de la picadura del insecto, se usa tela metálica en puertas y ventanas, mosquiteros en los dormitorios (ATIAS , 1993).

La inocuidad y eficacia de la vacuna sintética contra la malaria ha sido demostrado en estudios preclínicos y clínicos, que confiere protección con una eficacia del 33.6 % a poblaciones semiinmunes de zonas endémicas (VALERO, M. 1993).

2. ANTIMALARICOS

Son fármacos para el tratamiento o la profilaxis de la malaria. Su uso depende del tipo de paludismo, la resistencia potencial del microorganismo al fármaco, y si el objetivo es la supresión de síntomas o la curación de la enfermedad.

2.1. TIPOS DE ACCION

a) PROFILACTICA

La droga actúa sobre las formas preeritrocíticas, exoeritrocíticas primarias o formas tisulares primarias del *Plasmodium*, e impide completamente el acceso del parásito a los eritrocitos .

b) SUPRESORA

El fármaco actúa sobre las formas asexuales o esquizontes de la fase eritrocítica de todas las especies del parásito.

c) CURA CLINICA

Permite el alivio de los síntomas inmediatos de un ataque y recuperación

aparente del paciente, sin que necesariamente se elimine por completo la infección.

d) CURA RADICAL

Conduce a la eliminación completa del parásito, tanto de la fase sanguínea como tisular, de modo que no pueda ocurrir recidiva.

e) GAMETOCITOCIDA

Es la destrucción de las formas sexuales o gametocitos de todas las especies, impidiéndose la infección del mosquito y evitando la transmisión de la enfermedad.

f) ESPORONTICIDA

La droga administrada a un portador de gametocitos, inhibe el desarrollo del ooquiste y la formación de esporozoitos en el mosquito, suprimiendo su infecciosidad (CONN, 1991).

2.2. CLASIFICACION

a) 4 - AMINOQUINOLEINAS : CLOROQUINA

CARACTERISTICAS; en forma de base libre se presenta como polvo cristalino, blanco o amarillento, inodoro. Se emplea como fosfato o sulfato, sin que existan diferencias farmacológicas entre ambas.

In vitro, la cloroquina, es capaz de inhibir la maduración de los esquizontes hemáticos en la concentración de 0.25 ug / mL. produciendo la muerte de los

parásitos a concentraciones mayores (KLM, 1988).

En el paludismo humano, la cloroquina no tiene acción profiláctica causal, pues no actúa sobre los esporozoitos; tiene una potente acción supresiva por destrucción de las formas asexuales de la fase eritrocítica; y, por lo tanto, produce profilaxis clínica, impidiendo la aparición de los ataques del paludismo de cualquier tipo, y la curación clínica del ataque agudo del *P. vivax* y *P. falciparum*, con desaparición rápida de la fiebre y demás síntomas en 24 a 48 horas; mientras que la parasitemia, desaparece en 48 a 72 horas, en este sentido, la cloroquina es 6 veces más potente que la quinina; además posee acción gametocitocida en *P. vivax*, *P. malarie* y *P. ovale*, más no así sobre *P. falciparum*; pero no impide las recidivas del paludismo por *P. vivax* (KOROLKOVAS, A. 1985).

FARMACOCINETICA; se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal y por vía intramuscular. A la hora se consiguen niveles hemáticos eficaces, alrededor de 200 ug. / ml. con la dosis de 1gr.; necesitándose para suprimir la parasitemia por *P. falciparum* de una concentración de 30 ug /ml. y para *P. vivax*, de 15 ug. / ml.

A nivel sanguíneo, se encuentra combinada en un 60 % con las proteínas, se deposita en el hígado, bazo, corazón, riñón, piel y pulmón (KOROLKOVAS, 1985).

TOXICIDAD; es una sustancia no muy tóxica; pero en tratamientos prolongados, es capaz de producir anorexia, náuseas, vómitos, cólicos, diarrea, mareos, visión borrosa y excitación psíquica. En general, todas estas manifestaciones son reversibles y rara vez permanentes, desapareciendo al suspender el tratamiento (KOROLKOVAS, 1985).

b) 8-AMINOQUINOLEINAS : FOSFATO DE PRIMAQUINA

CARACTERISTICAS; se presenta como sustancia anaranjada, empleándose bajo la forma de fosfato.

En el paludismo humano, tiene acción profiláctica causal, pues es esquizonticida, de manera que la enfermedad no se desarrolla; posee una potente acción gametocitocida, destruyendo las formas sexuales; tiene una acción esporonticida, que no permite la esporogonia en el mosquito y no aparece esporozoitos, por tanto los insectos no pueden transmitir la enfermedad. Es la única droga capaz de destruir las formas exoeritrocíticas latentes en la fase tisular persistente (hipnozoitos) del *Plasmodium vivax* (KOROLKOVAS, 1985).

FARMACOCINETICA; se absorbe en forma rápida en el tracto gastrointestinal y por vía intramuscular. Por vía bucal, el nivel plasmático máximo se produce en 1-2 horas. Se distribuye a nivel del bazo, pulmón, corazón e hígado, en este último se concentra mayormente metabolizándose rápidamente (KOROLKOVAS,1985).

TOXICIDAD; la acción de la primaquina sobre el organismo ha de considerarse como tóxica, pues produce varios efectos adversos, tales como desarreglo abdominal, dolor de cabeza, prurito, metahemoglobinemia, leucopenia, agranulocitosis. Sin embargo, el más serio es anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, enzima que cataliza el paso inicial de oxidación de la pentosa fosfato en el metabolismo de la glucosa (KOROLKOVAS, 1985). Con la supresión del medicamento, desaparecen las reacciones adversas.

3. EL HIGADO

3.1 HEPATOPATIAS

El hígado, el órgano más grande y metabólicamente más complejo del cuerpo, tiene una notable capacidad de regeneración en respuesta a la lesión (LOPEZ, C.1990). Por tanto, las alteraciones metabólicas que ocurren en las enfermedades hepáticas son bastante características y pueden servir como ayuda para el diagnóstico (HARPER, H. 1985).

Está muy extendida la división de las hepatopatías en tres amplias categorías anatómicas: trastornos de la circulación, del sistema hepatobiliar y de los hepatocitos funcionantes. Cada uno de estos tres sistemas pueden sufrir distintos tipos de enfermedad, incluyendo inflamación, isquemia, infección, neoplasias, alteraciones inmunes, trastornos metabólicos adquiridos, deficiencias enzimáticas y afcción por tóxicos físicos o químicos. Sus funciones metabólicas relacionadas con la mayor parte de los sistemas metabólicos del cuerpo y sus funciones secretorias y excretorias encargadas de formar la bilis que fluye por los conductos biliares hacia el tubo digestivo (LOPEZ, C. 1990).

Las pruebas de funcionamiento hepático tienen por finalidad determinar la existencia de un padecimiento hepático; el tipo de padecimiento hepático, el grado y evolución del padecimiento hepático (LOPEZ, C. 1990).

3.2. PRUEBAS DE FUNCION HEPATICA

El hígado realiza tantas y tan variadas funciones, que no hay ninguna prueba o serie de pruebas de laboratorio que pueda evaluarlas todas. Ahora bien, estas pruebas pueden agruparse de acuerdo con las funciones generales que dilucidan, en función a los aspectos patológicos, que reflejan mejor y para los que son, por tanto, más informativos.

Por desgracia, los efectos clínicos de muchos trastornos varían más en función del número de unidades hepáticas funcionales dañadas que en función de la localización o naturaleza de la lesión. La mayoría de las pruebas de la función hepática aportan una información cuantitativa respecto a anomalías definidas de forma amplia y no permiten diferenciar sus causas : sin embargo los patrones de las anomalías en varias pruebas de la función hepática diferentes pueden ser útiles para determinar mejor algunos de los trastornos hepáticos (SACHER,R. 1991).

a) BILIRRUBINA

La concentración de la bilirrubina sérica depende de la velocidad de excreción de la bilirrubina producida a partir de la degradación de la hemoglobina. La determinación de este pigmento es necesaria en la valoración de un paciente con hepatopatía (LOPEZ, C. 1990).

La bilirrubina es un pigmento que procede del catabolismo de los grupos Hemo (no proteico) de la hemoglobina y mioglobina. Es un compuesto tetrapirrólico, pigmentado, producido por degradación de los grupos Hemo de la hemoglobina en las células del retículo endotelial (médula ósea, bazo e hígado).

Como todo producto de desecho es captado por el hígado para su conjugación

y excreción en la bilis por tal motivo, las alteraciones hepatocelulares u obstrucciones biliares pueden incidir en el metabolismo de la bilirrubina y provocar hiper bilirrubinemias, a expensas de la fracción conjugada y no conjugada, dependiendo del peso metabólico comprometido (HARRISON, 1994). La bilirrubina se produce en todos los sitios en que existen células retículo endoteliales; la sangre la transporta hasta el hígado, que la procesa con el fin de excretarla. Cuando se producen cantidades normales, la sangre circulante contiene entre 0.1 y 0.3 mg./dl. de bilirrubina en camino hacia el hígado. La bilirrubina prehepática es soluble en los lípidos, pero no en el agua; en el plasma, la mayoría de ellas están unidas a la albúmina, siendo muy escaso su contenido en bilirrubina no ligada. Si esta unión a la albúmina está alterada. La bilirrubina libre penetra en los tejidos. La mayoría de ellos no sufren otro daño que la pigmentación (FRANCES, 1985).

b) TRANSAMINASAS

Catalizan el intercambio de grupos amino entre un alfa- aminoácido y un alfa- cetoácido. La transaminasa glutámica o xalacética (GOT) media en la reacción: ácido aspártico + ácido oxalglutámico ácido oxalacético + ácido glutámico. La transaminasa glutámico pirúvica (GPT) media en la reacción : ácido pirúvico + ácido glutámico alanina + ácido alfa cetoglutámico.

En condiciones normales, la transaminasa glutámica oxalacética (GOT) y la transaminasa glutámica pirúvica (GPT), se encuentran en el suero en muy bajas concentraciones. Una alteración o daño tisular produce la liberación de éstas enzimas al torrente sanguíneo . Por lo tanto una actividad de transaminasa aumentada se podrá observar en casos patológicos como las hepatitis agudas y crónicas (HARRISON, 1994). Por ello las determinaciones de transaminasas tienen su mejor

utilidad como indicadores precoces de enfermedad hepatocelular y como medio de diferenciar la ictericia obstructiva de la hepatocelular (FRANCES, 1985).

C) FOSFATASA ALCALINA

La mayor parte de fosfatasa alcalina hepatobiliar, proviene del sistema biliar, la enzima excretada a través de estos conductos y fabricada por las células epiteliales que bordean el sistema biliar, una obstrucción o inflamación del árbol biliar, da lugar a un rápido aumento de fosfatasa alcalina en el suero.

La fosfatasa alcalina no es una proteína única, bien caracterizada, sino más bien un grupo de enzimas que catalizan, en un PH alcalino, la hidrólisis de ésteres fosfato orgánico (FRANCES, 1985).

II. MATERIALES Y METODOS

El presente trabajo de investigación se realizó tomando como población a todos los enfermos maláricos con una muestra de 50 pacientes con diagnósticos de paludismo y que recibieron tratamiento antimalárico en el Programa de Control de Enfermedades Transmisibles, Sub Programa Malaria del Hospital Sub Regional de Ayacucho, durante los meses de junio a octubre de 1998.

PROCEDIMIENTO

2.1. RECOLECCION DE LA MUESTRA

La muestra biológica representada por sangre total, fue obtenida en el Laboratorio de Referencia Regional – Ayacucho, por punción venosa de los pacientes en condiciones basales con diagnóstico de paludismo, antes y después del tratamiento con fármacos antimaláricos. El volumen aproximado de sangre obtenida fue de 5 ml., que fueron depositados en tubos de 13 x 100mm., rotulados adecuadamente con el número de ficha y transportados al Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, donde fueron

procesados bioquímicamente.

Así mismo, se obtuvieron datos de la filiación personal así como de los antecedentes de la enfermedad, los que fueron registrados en una Ficha de Recolección de Datos (VER ANEXO N° 01).

2.2. ANALISIS BIOQUIMICO

Los tubos conteniendo sangre, se dejaron coagular y se centrifugó a 3000 rpm. por 10 minutos, separándose el suero en viales limpios y secos. El suero fue utilizado para realizar las siguientes pruebas bioquímicas :

a) BILIRRUBINA

Se utilizó el método colorimétrico recomendado por DIAGNOTEST, cuyo fundamento se basa en que la bilirrubina directa reacciona con solución acuosa directamente con el diazoreactivo formando un complejo de color rojo violáceo de azobilirrubina.

La técnica empleada fue la siguiente :

| PRUEBAS BIOQUIMICAS | BLANCO | BILIRRUBINA DIRECTA | BILIRRUBINA TOTAL |
|---------------------------|--------|------------------------|----------------------|
| Suero o plasma (ml) | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| Agua (ml) | 2.4 | 2.4 | -- |
| Desarrollador (ml) | -- | -- | 2.4 |
| Reactivo sulfanílico (ml) | 0.2 | -- | -- |
| Diazoreactivo (ml) | -- | 0.2 | 0.2 |

Se agitó suavemente los tubos, y la lectura se realizó exactamente después de 5 minutos. (Bilirrubina directa y Bilirrubina total), en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 530 nm, teniendo en cuenta la lectura del blanco.

Los cálculos se efectuaron en base a la siguiente fórmula :

$$BT \text{ (mg/100ml.)} = \text{factor} \times ABT \quad ABT = \text{Absorbancia del tubo de Bilirrubina total.}$$

$$\text{donde factor} = \frac{2}{A \text{ standar}} \quad A = \text{absorbancia}$$

$$BD \text{ (mg/100ml)} = \text{factor} \times ABD$$

$$\text{Bilirrubina libre (mg/100 ml)} = BT - BD$$

b) FOSFATASA ALCALINA

Se empleó en método establecido por DIAGNOTEST, cuyo fundamento se basa en que la fosfatasa alcalina presente en el suero, hidroliza el p – nitrofenil fosfato, resultando la producción de fosfato inorgánico y p – nitrofenol. Con adición de hidróxido de sodio en medio alcalino, el p – nitrofenol es convertido en un complejo amarillo cuya absorbancia se puede medir a 400 – 420 nm.

La técnica empleada fue :

| | BLANCO | DESCONOCIDO |
|-----------------------------|--------|-------------|
| Sustrato de fosfatasas (ml) | 0.25 | 0.25 |
| Buffer alcalino (ml) | 0.25 | 0.25 |
| Suero (ml) | – | 0.05 |

Incubar en Baño María a 37°C por 30 minutos. Agregar:

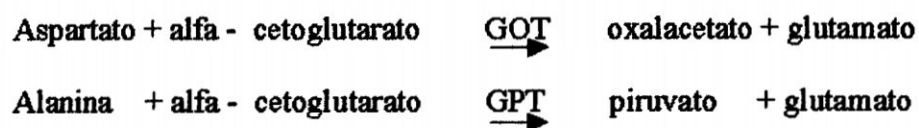
| | BLANCO | DESCONOCIDO |
|------------------|--------|-------------|
| NaOH 0.02 N (ml) | 5.0 | 5.0 |
| Suero (ml) | 0.05 | - |

Leer la absorbancia a 410 nm versus el blanco.

El valor de la fosfatasa alcalina se obtiene planteando la lectura en la curva estándar respectiva (VER ANEXO N°2).

c) **TRANSAMINASAS**

Se utilizó, igualmente, el método establecido por el DIAGNOTEST, cuyo principio se basa en la interconversión de un grupo amino de un aminoácido, con un grupo cetónico de un cetoácido, catalizado por las transaminasas.



Donde el oxalacetato del piruvato, reaccionan con el reactivo 2,4 - dinitrofenilhidrazina, generando fenilhidrazona, las cuales en un medio alcalino (NaOH) producen un complejo coloreado cuya intensidad es proporcional a la actividad enzimática de transaminasas en la muestra, con el siguiente procedimiento:

Cuya técnica fue la siguiente :

TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALACETICA (GOT)

- Se pipeteó 0.5 ml. de sustrato GOT en un tubo de prueba.
- Se incubó a 37°C durante 5 minutos.
- Luego se agregó 0.1 ml. de suero, comenzando a controlar el tiempo inmediatamente.
- Se incubó a 37°C durante 60 minutos en forma exacta
- Cumplido este tiempo, se agregó 0.5 ml de desarrollador de color, mezclándose y dejándose en reposo por 20 minutos
- Seguidamente se agregó 5ml de NaOH 0.4N, mezclándose y esperando 15 minutos para hacer la lectura
- Se leyó la transmitancia a 505 nm usando agua destilada como blanco
- Los valores de unidades / ml. se obtuvieron en la curva de calibración (VER ANEXO N°3).

TRANSAMINASA GLUTAMICA PIRUVICA (GPT)

- Se colocó 0.5 ml de sustrato GPT en un tubo de ensayo, incubándose por 5 minutos a 37°C.
- Luego se agregó 0.1ml de suero, comenzando a controlar el tiempo inmediatamente
- Se incubó a 37°C por 30 minutos exactamente; transcurrido el tiempo de incubación, se agregó 0.5 ml de desarrollador de color, mezclándose y dejándose en reposo por 20 minutos.
- Se agrego 5ml de NaOH 0.4N, mezclándose y dejándose en reposo por 15 minutos

- Se leyó la transmitancia a 505nm, usando agua destilada como blanco.
Las unidades / ml de GPT se obtuvo en la curva de calibración (VER ANEXO N°4).

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados obtenidos fueron representados en cuadros de distribución de frecuencias, teniéndose en cuenta los objetivos y las variables establecidas.

RESULTADOS

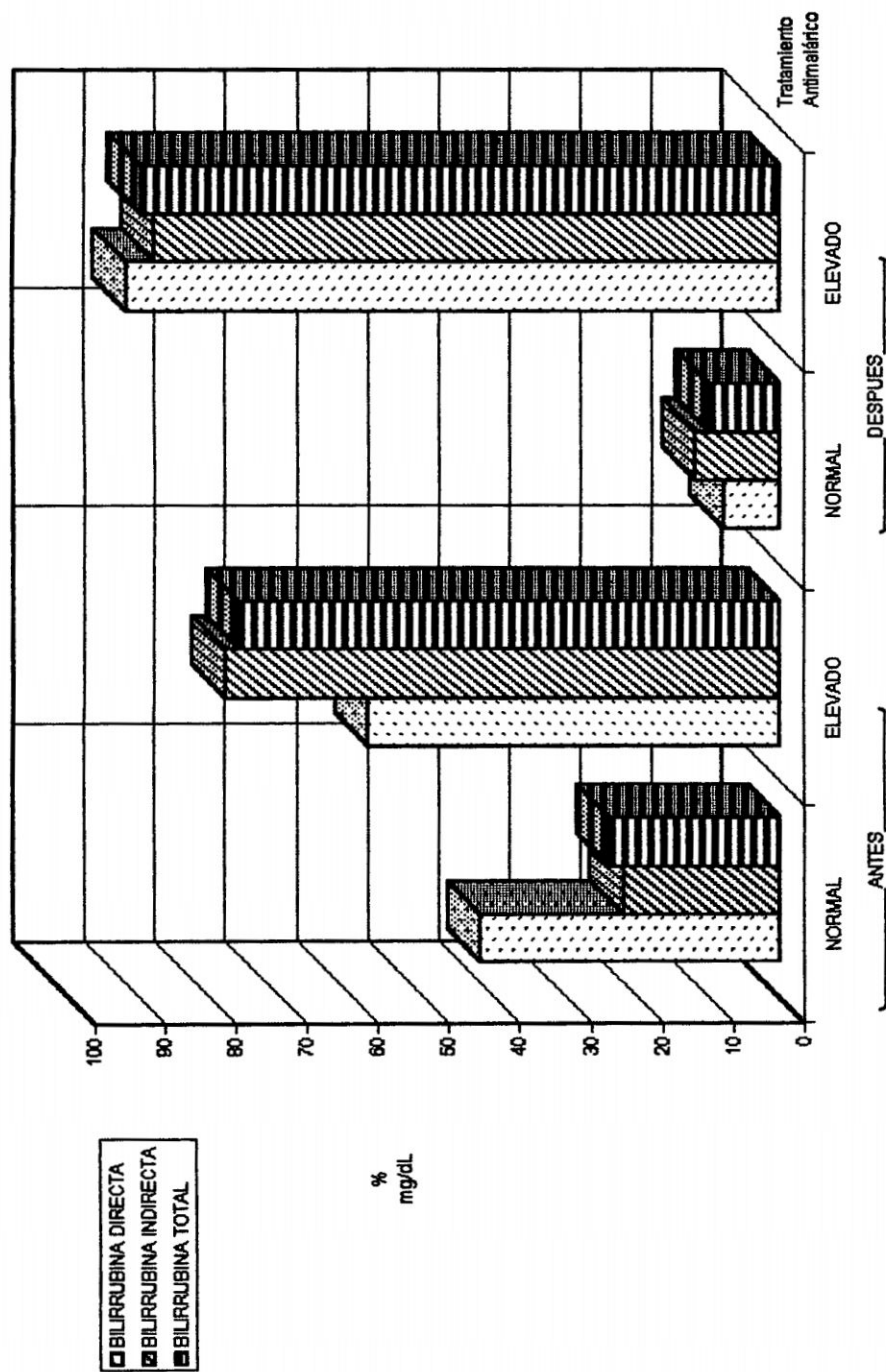
CUADRO N° 1

FRECUENCIA RELATIVA DE LOS NIVELES DE BILIRRUBINA EN PACIENTES PALUDICOS, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO. AYACUCHO 1998.

| PRUEBAS | TRATAMIENTO ANTIMALARICO | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------------------------|------|---------|------|-------|-------------------------|---|---------|----|-------|----|-------|
| | ANTES DEL TRATAMIENTO | | | | | DESPUES DEL TRATAMIENTO | | | | | | |
| | NORMAL | | ELEVADO | | TOTAL | NORMAL | | ELEVADO | | TOTAL | | |
| N° | % | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % | |
| <u>BILIRRUBINA</u> | | | | | | | | | | | | |
| DIRECTA mg/dL | 21 | 42.0 | 29 | 58.0 | 50 | 100.0 | 4 | 8.0 | 46 | 92.0 | 50 | 100.0 |
| INDIRECTA U/ml | 11 | 22.0 | 39 | 78.0 | 50 | 100.0 | 6 | 12.0 | 44 | 88.0 | 50 | 100.0 |
| TOTAL U/ml | 12 | 24.0 | 38 | 76.0 | 50 | 100.0 | 5 | 10.0 | 45 | 90.0 | 50 | 100.0 |

X² BD = 15.40 X² BI = 1.76 X² BT = 3.46 GL = 2 * = Significativo

GRAFICO N° 01 : FRECUENCIA RELATIVA DE LOS NIVELES DE BILIRRUBINA EN PACIENTES PALUDICOS, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO. AYACUCHO 1998.



CUADRO N° 2

FRECUENCIA RELATIVA DE LOS NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA Y TRANSAMINASAS EN PACIENTES PALUDICOS,
 ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO
 AYACUCHO 1998.

| PRUEBAS BIOQUIMICAS | TRATAMIENTO ANTIMALARICO | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------------|-------|------|---------|----|-------|-------------------------|------|----|--------|----|-------|---------|-------|----|-------|--|
| | ANTES DEL TRATAMIENTO | | | | | | DESPUES DEL TRATAMIENTO | | | | | | | | | | |
| | NORMAL | | | ELEVADO | | | TOTAL | | | NORMAL | | | ELEVADO | | | TOTAL | |
| | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % | |
| FOSFATASA ALCALINA U/ml | 38 | 76.0 | 12.0 | 24.0 | 50 | 100.0 | 15 | 30.0 | 35 | 70.0 | 50 | 100.0 | 50 | 100.0 | | | |
| TRANSAMINASA GOT U/ml | 50 | 100.0 | 0.0 | 0.0 | 50 | 100.0 | 0.0 | 0.0 | 50 | 100.0 | 50 | 100.0 | 50 | 100.0 | | | |
| TRANSAMINASA GPT U/ml | 50 | 100.0 | 0.0 | 0.0 | 50 | 100.0 | 0.0 | 0.0 | 50 | 100.0 | 50 | 100.0 | 50 | 100.0 | | | |

χ^2 FA = 21.0 *

χ^2 GOT = 100.0 **

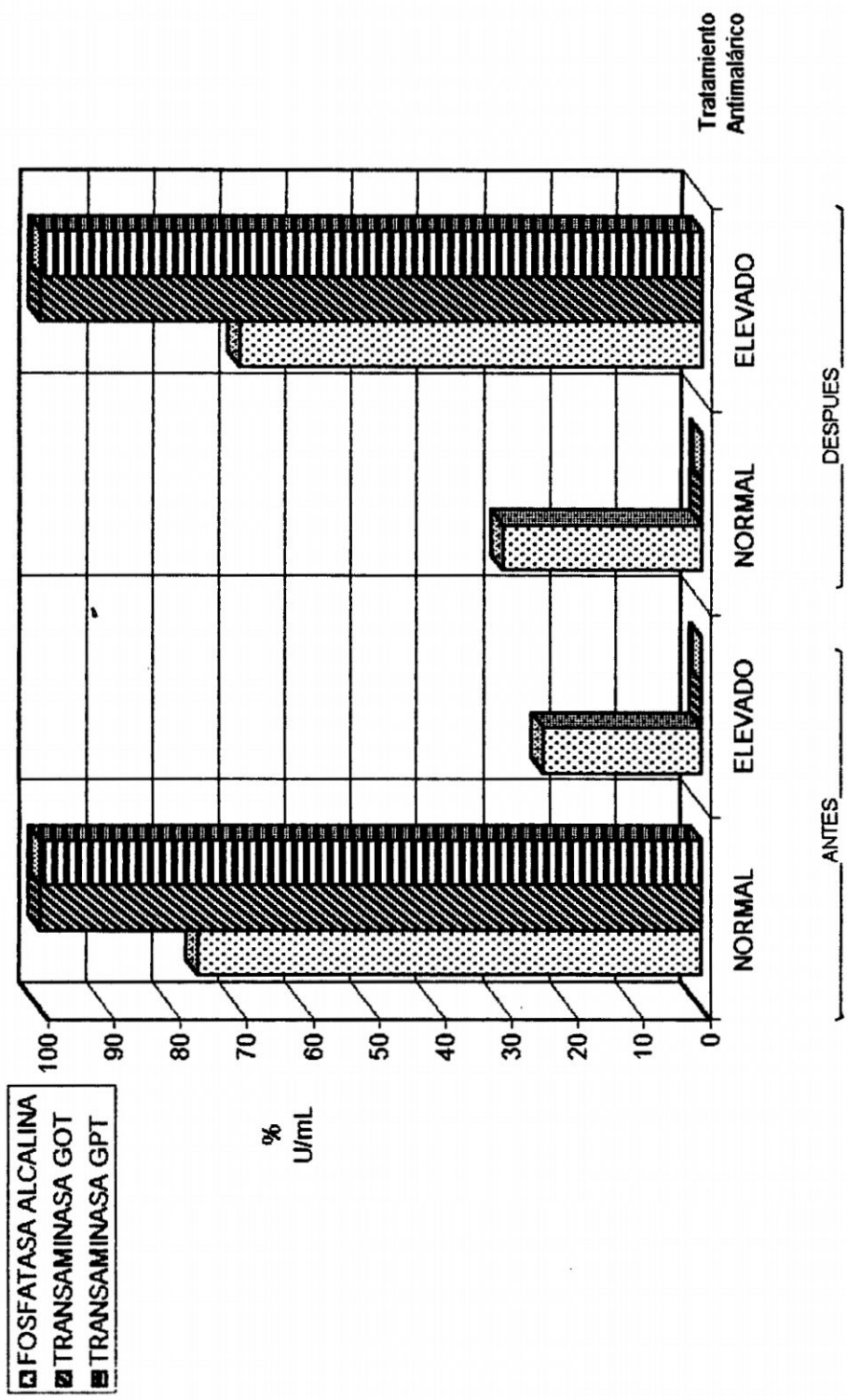
χ^2 GPT = 100.0 ** GL = 2

* = Significativo

** = altamente significativo

** = altamente significativo

GRAFICO N° 02: FRECUENCIA RELATIVA DE LOS NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA Y TRANSAMINASAS EN PACIENTES PALUDICOS, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO. AYACUCHO 1998



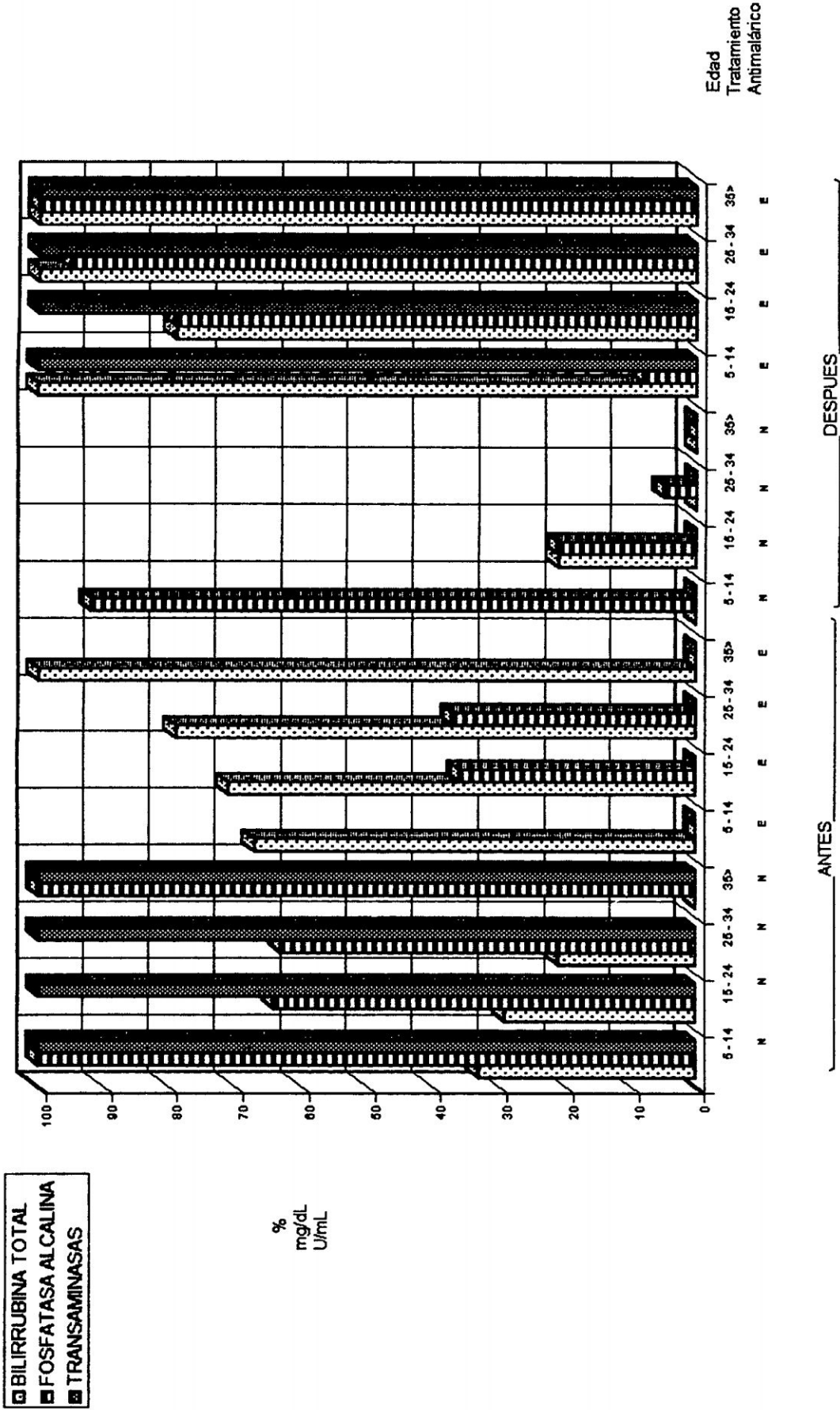
CUADRO N° 3

FRECUENCIA RELATIVA DE LOS NIVELES DE BILIRRUBINA, FOSFATASA Y TRANSAMINASAS EN PACIENTES PALUDICOS, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO, EN RELACION AL GRUPO ETAREO AYACUCHO 1998.

| PRUEBAS BIOQUIMICAS | | GRUPO ETAREO (AÑOS) | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|---|---------------------|-----|-------|-----|-------|-----|------|-----|----|-----|----|-----|
| | | 5-14 | | 15-24 | | 25-34 | | 35 > | | | | | |
| | | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % |
| BILIRRUBINA | A | 4 | 33 | 4 | 29 | 4 | 21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | E | 8 | 67 | 10 | 71 | 15 | 79 | 5 | 100 | 5 | 100 | 5 | 100 |
| | N | 0 | 0 | 3 | 21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | E | 12 | 100 | 11 | 79 | 19 | 100 | 5 | 100 | 5 | 100 | 5 | 100 |
| FOSFATASA ALCALINA U/ml | A | 12 | 100 | 9 | 64 | 12 | 63 | 5 | 100 | 5 | 100 | 5 | 100 |
| | E | 0 | 0 | 5 | 36 | 7 | 37 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | N | 11 | 92 | 3 | 21 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | E | 1 | 8 | 11 | 79 | 18 | 95 | 5 | 100 | 5 | 100 | 5 | 100 |
| TRANSAMINASA U/ml | A | 12 | 100 | 14 | 100 | 19 | 100 | 5 | 100 | 5 | 100 | 5 | 100 |
| | E | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | N | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | E | 12 | 100 | 14 | 100 | 19 | 100 | 5 | 100 | 5 | 100 | 5 | 100 |

N = NORMAL A = ANTES
E = ELEVADO D = DESPUES

GRAFICO N° 03: FRECUENCIA RELATIVA DE LOS NIVELES DE BILIRRUBINA, FOSFATASA Y TRANSAMINASAS EN PACIENTES PALUDICOS, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO, EN RELACION AL GRUPO ETAREO. AYACUCHO. 1988



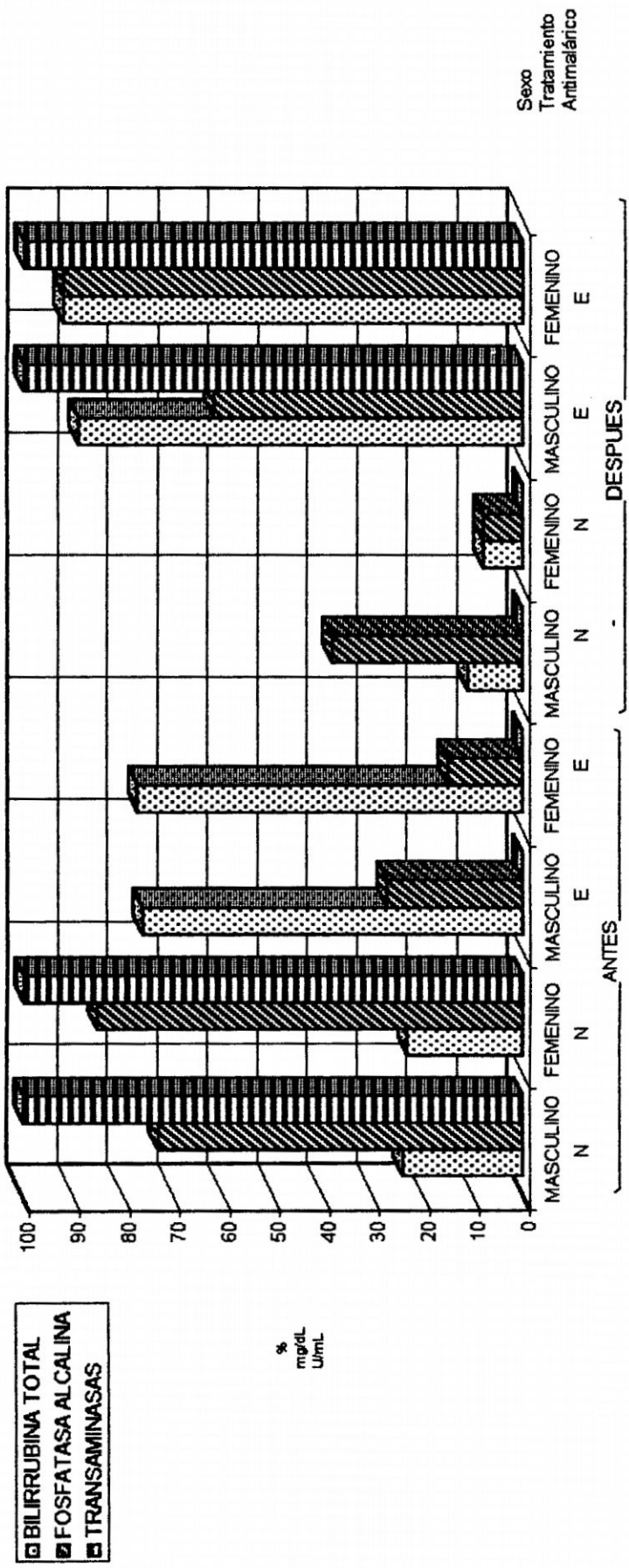
CUADRO N° 4

FRECUENCIA RELATIVA DE NIVELES DE BILIRRUBINA, FOSFATASA Y TRANSAMINASAS EN PACIENTES PALUDICOS, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO, EN RELACION AL SEXO. AYACUCHO. 1998.

| PRUEBAS BIOQUIMICAS | TRATAMIENTO ANTIMALARICO | | | | | | | | | |
|------------------------|--------------------------|----|----------|----|-----|-------------------------|-----|----------|-----|---|
| | ANTES DEL TRATAMIENTO | | | | | DESPUES DEL TRATAMIENTO | | | | |
| | MASCULINO | | FEMENINO | | | MASCULINO | | FEMENINO | | |
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| BILIRRUBINA | N | 9 | 24 | 3 | 23 | 4 | 11 | 1 | 8 | |
| TOTAL mg/dL | E | 28 | 76 | 10 | 77 | 33 | 89 | 12 | 92 | |
| FOSFATASA | N | 27 | 73 | 11 | 85 | 14 | 38 | 1 | 8 | |
| ALCALINA U/ml | E | 10 | 27 | 2 | 15 | 23 | 62 | 12 | 92 | |
| TRANSAMINASAS U/ml | N | 37 | 100 | 13 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | E | 0 | 0 | 0 | 0 | 37 | 100 | 13 | 100 | |

N = NORMAL E = ELEVADO

GRAFICO N° 04: FRECUENCIA RELATIVA DE LOS NIVELES DE DE BILIRRUBINA, FOSFATASA Y TRANSAMINASAS EN PACIENTES PALUDICOS, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO, EN RELACION AL SEXO. AYACUCHO 1988.

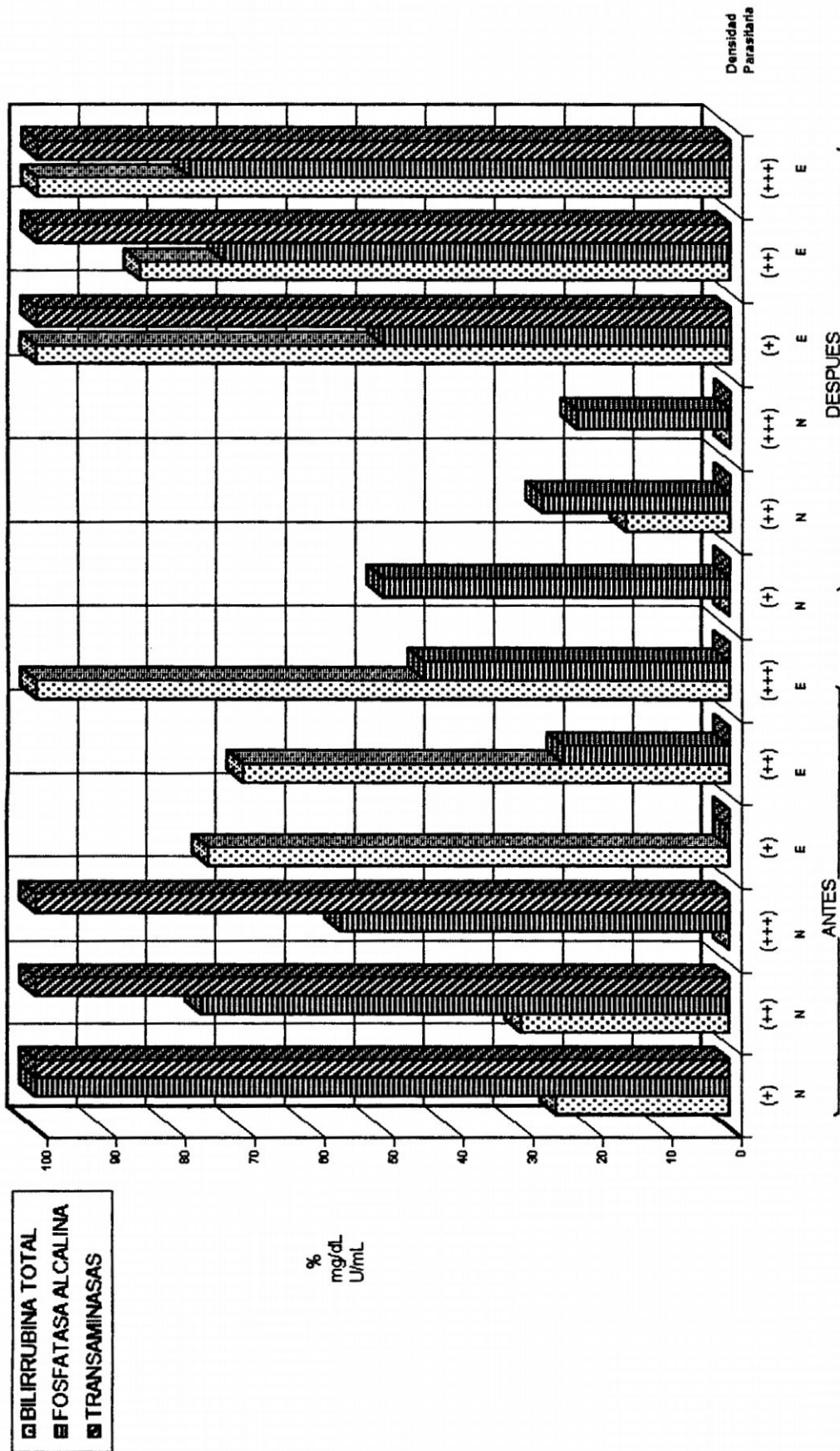


CUADRO Nº 5
FRECUENCIA RELATIVA DE LOS NIVELES DE BILIRRUBINA, FOSFATASA ALCALINA Y TRANSAMINASAS EN
PACIENTES PALUDICOS, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO, EN
RELACION A LA DENSIDAD PARASITARIA.
AYACUCHO 1998.

| PRUEBAS BIOQUIMICAS | | DENSIDAD PARASITARIA (CRUCES) | | | | | | | | |
|----------------------------|---|-------------------------------|---|-----|--------|-----|---|---------|---|---|
| | | (+) | | | (++) | | | (+++) | | |
| | | Nº | % | Nº | % | Nº | % | Nº | % | |
| BILIRRUBINA TOTAL mg/dL | A | N | 2 | 25 | 10 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | E | 6 | 75 | 23 | 70 | 9 | 100 | 0 | 0 |
| | D | N | 0 | 0 | 5 | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | E | 8 | 100 | 28 | 85 | 9 | 100 | 0 | 0 |
| FOSFATASA ALCALINA U/ml | A | N | 8 | 100 | 25 | 76 | 5 | 56 | 0 | 0 |
| | | E | 0 | 0 | 8 | 24 | 4 | 44 | 0 | 0 |
| | D | N | 4 | 50 | 9 | 27 | 2 | 22 | 0 | 0 |
| | | E | 4 | 50 | 24 | 73 | 7 | 78 | 0 | 0 |
| TRANSAMINASA U/ml | A | N | 8 | 100 | 33 | 100 | 9 | 100 | 0 | 0 |
| | | E | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | D | N | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | E | 8 | 100 | 33 | 100 | 9 | 100 | 0 | 0 |

N = Normal
E = Elevado
A = Antes
D = Después

GRAFICO Nº 05: FRECUENCIA RELATIVA DE LOS NIVELES DE BILIRRUBINA, FOSFATASA Y TRANSAMINASAS EN PACIENTES PALUDICOS, ANTES DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO, EN RELACION A LA DENSIDAD PARASITARIA. AYACUCHO 1998



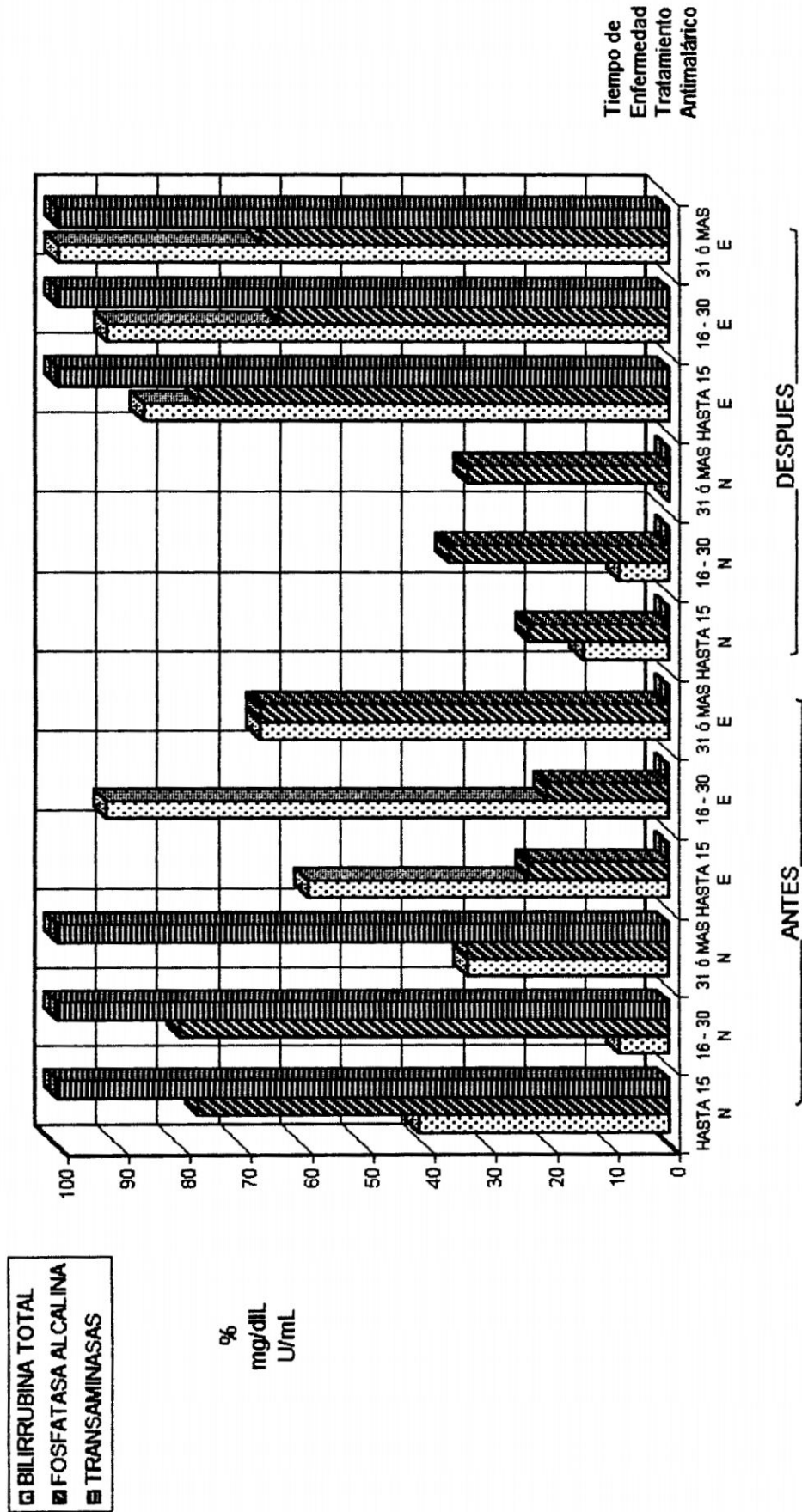
CUADRO Nº 6

FRECUENCIA RELATIVA DE LOS NIVELES DE BILIRRUBINA, FOSFATASA Y TRANSAMINASAS EN
 PACIENTES PALUDICOS, DESPUES DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO,
 EN RELACION AL TIEMPO DE LA ENFERMEDAD .
 AYACUCHO 1998.

| PRUEBAS BIOQUIMICAS | | TIEMPO DE LA ENFERMEDAD (DIAS) | | | | | |
|----------------------------|---|--------------------------------|-----|-------|-----|----------|-----|
| | | Hasta 15 | | 16-30 | | 31 A MAS | |
| | | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| BILIRRUBINA TOTAL mg/dL | A | 9 | 41 | 2 | 8 | 1 | 33 |
| | E | 13 | 59 | 23 | 92 | 2 | 67 |
| | N | 3 | 14 | 2 | 8 | 0 | 0 |
| | E | 19 | 86 | 23 | 92 | 3 | 100 |
| FOSFATASA ALCALINA U/ml | A | 17 | 77 | 20 | 80 | 1 | 33 |
| | E | 5 | 23 | 5 | 20 | 2 | 67 |
| | N | 5 | 23 | 9 | 36 | 1 | 33 |
| | E | 17 | 77 | 16 | 64 | 2 | 67 |
| TRANSAMINASA U/ml | A | 22 | 100 | 25 | 100 | 3 | 100 |
| | E | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | N | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | E | 22 | 100 | 25 | 100 | 3 | 100 |

N = Normal
 A = Artes
 E = Elevado
 D = Después

GRAFICO N° 06: FRECUENCIA RELATIVA DE LOS NIVELES DE BILIRRUBINA, FOSFATASA ALCALINA Y TRANSAMINASAS EN PACIENTES PALUDICOS, ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO, EN RELACION AL TIEMPO DE LA ENFERMEDAD. AYACUCHO 1998.



III. DISCUSIONES

En el cuadro N° 01, se representa la frecuencia de bilirrubina sérica en pacientes palúdicos antes y después del tratamiento antimalárico con cloroquina y primaquina, donde se puede apreciar que de un total de 50 pacientes antes de la administración de los medicamentos ya un buen porcentaje presentó valores elevados; en un 76% de bilirrubina total, el 78% de bilirrubina indirecta, en tanto que el 58% presentaron valores elevados de bilirrubina directa y cumplidos con el tratamiento antimalárico los valores de bilirrubina antes mencionados no tuvieron un incremento significativo, tal es así que la bilirrubina total se determinó en un 90% de pacientes con valores por encima de lo considerado como normal; el 88% se observó incremento de la bilirrubina indirecta; correspondiendo el mayor ascenso a los valores de bilirrubina directa, alcanzando el 92% de los casos.

De acuerdo a los resultados obtenidos y a la no significancia estadística de la prueba de chi cuadrado tanto de la bilirrubina indirecta y bilirrubina total fue de 1.76 y 3.46 respectivamente, puede mencionarse que los niveles de bilirrubina, en sus diferentes formas, ya se encontraban elevados antes de que los pacientes palúdicos se sometieran al tratamiento farmacológico, mas no así en la bilirrubina directa, y la

significancia estadística así lo demuestra con un chi cuadrado de 15.40, siendo esta prueba la más específica para determinar el daño hepatocelular causado por los fármacos antimaláricos, cabe resaltar que todos los pacientes motivo de estudio siguieron un mismo esquema de tratamiento farmacológico. Siendo obvio, que la bilirrubina sufra un incremento por la misma acción del *Plasmodium*, al parasitar a los eritrocitos y posteriormente destruirlos, con la consecuente liberación de la hemoglobina que serán metabolizadas en las células retículo endoteliales, se convierte en bilirrubina indirecta, siguiendo una vía metabólica a nivel del hígado para su incorporación en la bilis.

Al respecto, WIDMAN, (1985), señala que los niveles de bilirrubina aumentan si existe una destrucción acelerada de hematíes (tal como sucede en el paludismo), o si su producción es tan defectuosa que parte de la hemoglobina que se va formando nunca llega a circular en los hematíes maduros. La primera razón es corroborada por ATLAS, (1993), quien al referirse a la acción hemolítica del *Plasmodium vivax*, que es la forma de paludismo existente en la selva del Valle del Río Apurímac, menciona que por cada ciclo esquizogónico puede destruir hasta un millón de eritrocitos por cada milímetro cúbico de sangre, siendo esta destrucción la que ocasiona mayor liberación de hemoglobina y su posterior conversión a bilirrubina.

En relación a las formas indirecta y directa de la bilirrubina, la explicación se da en que el grupo hemo de la hemoglobina primero es convertida en bilirrubina indirecta o no conjugada estando circulando por la sangre conjuntamente con la albúmina y como el hígado se ve imposibilitado de metabolizar tal cantidad de bilirrubina indirecta, ésta va ascender en sus valores a nivel sanguíneo en estos pacientes palúdicos. Igual sucede con la bilirrubina directa.

Otra razón del incremento de la bilirrubina, puede ser que estos pacientes, por la misma actividad que cumplen en la selva, no tienen una alimentación adecuada, dedicándose generalmente al masticado de hojas de coca a la ingestión de alcohol, que los conduce a la presencia de hepatopatías, en sus diferentes formas y condicionando al inadecuado metabolismo y excreción de la bilirrubina, sumándose a ello la acción patógena del *Plasmodium*.

Los valores de fosfatasa alcalina y transaminasas séricas, se representan en el Cuadro Nº 2; donde, para el caso de la fosfatasa alcalina, de 50 pacientes palúdicos antes de administrarse el tratamiento, el 76 % presentaron niveles séricos normales de esta enzima (adultos entre 0.8–3.0 U/ml y niños de 2.5–7.0 U/ml), y el 24 %, niveles elevados. Después de cumplido con el régimen terapéutico, la proporción de los valores de fosfatasa alcalina, sufrió un cambio significativo, pues, en este caso, el mayor porcentaje correspondió a los niveles elevados, con 70%; en tanto que niveles normales, se determinó en el 30% de los pacientes, cuyo análisis estadístico resultante fue significativo con un chi cuadrado de 21.0.

Asimismo, en el caso de las transaminasas (tanto la transaminasa oxalacética como la transaminasa glutámico pirúvica), antes de la administración de los fármacos, en el 100% de los pacientes, se determinó valores normales (GOT de 0 – 40 U/ml y GPT de 0–35 U/ml). Pero, después del tratamiento farmacológico, los niveles de transaminasas se incrementaron de tal manera que el 100% de los pacientes presentaron valores por encima de los considerados como normales, cuya significancia estadística resultante fue altamente significativa, con un chi cuadrado de 100.

De acuerdo a los resultados hallados, se menciona que ambos tipos de enzimas, tanto la fosfatasa alcalina como las transaminasas, resultaron elevados en

sus valores con el transcurso del tratamiento antimalárico, ya que antes de ello, los mayores porcentajes de pacientes presentaron niveles considerados como normales, atribuyéndose a una acción tóxica de la cloroquina y primaquina a nivel del hígado.

Esta afirmación puede sustentarse con lo señalado por CAMAROTO,(1995) menciona que entre las drogas que pueden causar daño hepatocelular, cirrosis hepática, colestasis se encuentran la quinacrina, quinidina, quinina. Así también FRANCES,(1985), menciona que la inflamación es la causa más frecuente de problemas intrahepáticos y las infecciones víricas y las toxinas químicas o farmacológicas las causas más comunes de afección hepatocelular aguda. Los antibióticos pueden ser significativamente hepatotóxicos en una cantidad apreciable de personas.

CONN, (1991), menciona que la cloroquina, aunque no es muy tóxica para el caso de la dosis y la duración de su administración en el paludismo, puede producir trastornos gastrointestinales, hipotensión arterial, mareos y otras alteraciones orgánicas; mientras que a la primaquina si la considera como tóxica, pues, de una forma más severa ocasiona alteraciones gastrointestinales, irritación de mucosas y cuadros neurológicos, así como su manifestación más indeseable en la producción de una reacción hemolítica intravascular. Estas reacciones adversas a los medicamentos por parte del organismo humano, conducen a alteraciones en la función hepática, manifestándose internamente con el incremento de ciertas enzimas, entre ellas la fosfatasa alcalina y las transaminasas.

Asimismo, SACHER, (1991), menciona que es posible detectar una lesión hepatocelular en progresión mediante la medición de índices funcionales y la observación en la circulación de los productos derivados de la lesión o necrosis hepatocitaria; pues, tal como reporta NETTER, (1994), cuando los hepatocitos

mueren, las macromoléculas normalmente confinados en su interior escapan hacia el líquido intersticial y, por tanto, hacia la circulación sanguínea, entre ellas las transaminasas, la fosfatasa alcalina, la deshidrogenasa láctica, la leucinaminopeptidasa, etc.

Por otra parte, RONALD (1991), menciona, las concentraciones de la fosfatasa alcalina alcanzan cifras espectaculares (de hasta 20 veces el valor normal), en cirrosis biliar primaria, en trastornos de desorganización de la arquitectura hepática (cirrosis), y en enfermedades caracterizadas por inflamación y obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos; así, también FRANCES, (1985), menciona que los valores de transaminasas aumentan mucho más en la enfermedad parenquimatosa que en la obstructiva, por ello las determinaciones de transaminasas tienen su mejor utilidad como indicativa de procesos de enfermedad hepatocelular y como medio de diferenciar la ictericia obstructiva de la hepatocelular.

Por otra parte ANDREGOLI (1975), señala que las toxinas químicas o farmacológicas a parte de las infecciones víricas son las causas más comunes de afección hepatocelular que conduce al incremento de ciertas enzimas, en este caso como los fármacos empleados en el tratamiento del paludismo son considerados como tóxicos, entonces su acción de daño se observará a nivel del hígado, que es donde mayormente se concentran para ser metabolizados.

En el cuadro Nº 03 se muestran los resultados de la frecuencia de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas en relación al grupo etéreo de los pacientes con paludismo, donde para el caso de bilirrubina los niveles elevados se observaron en todos los grupos etéreos, siendo el más elevado en los mayores de 35 años de edad, pues todos presentaron niveles altos de bilirrubina total.

Después de cumplidos con el tratamiento los niveles de bilirrubina total más

bajos fue la del grupo etáreo de 15 a 24 años de edad (79%), resultando el resto de los grupos elevados en un 100%.

Para el caso de la fosfatasa alcalina los mayores casos de niveles normales después del tratamiento se observaron en los grupos etáreos correspondientes a los niños de 5-14 años de edad (92%), seguidos por el grupo etáreo de 15 a 24 años con un 21% , y resultando el resto de los grupos elevados.

Tal como puede apreciarse, los mayores niveles de incremento sérico de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina se dan en pacientes mayores de 25 años de edad considerados como adultos maduros, quienes por su misma edad, ya presentan diferencias hepáticas debido a su vida cotidiana, que se va a evidenciar más al adquirir la enfermedad y someterse al tratamiento farmacológico lo que no se observa en la misma magnitud en los niños y adultos jóvenes quienes presentan un tipo de regeneración hepática más rápida ante la acción de los *Plasmodios* en su primera fase de la infección, que es la exoeritrocítica y que afecta a los hepatocitos.

En cambio, para el caso de las transaminasas no se observaron diferencias en relación a la edad, por el mismo hecho de que en todos se determinaron elevaciones en sus niveles séricos, atribuyéndose, en forma específica, a la acción tóxica de los fármacos.

En el cuadro N° 04, se establece la relación entre los valores de las sustancias orgánicas en estudio y el sexo de los pacientes palúdicos, donde no se observan diferencias significativas tanto para los varones como para las mujeres en el caso de la bilirrubina total, pues, del 76% de varones y el 77% de mujeres con niveles elevados de este pigmento biliar antes del tratamiento, el incremento después del tratamiento se dio casi en el mismo porcentaje en un 89% y 92% para varones y mujeres respectivamente.

Mientras que para el caso de la fosfatasa alcalina, los valores elevados observados antes de la administración de los medicamentos sufrieron mayor incremento en el caso de las mujeres, pues, de un 15% subió a un 92% después del tratamiento, mientras que en el caso de los varones el incremento fue menor de un 27% a un 62%. Para las transaminasas no se observaron diferencias en relación al sexo presentando valores normales en un 100% antes del tratamiento y valores elevados en un 100% tanto en varones como en mujeres, después del tratamiento.

Esta uniformidad en la variación de los niveles de las macromoléculas orgánicas estudiadas principalmente la bilirrubina y las transaminasas, se atribuye a que no existen diferencias significativas (aún existiendo cierta diferencia en los valores de la fosfatasa alcalina), en ambos tipos de sexo para enfrentar el ataque del *Plasmodium*, así como durante la administración de los medicamentos antimaláricos, aunque con una ligera predisposición de las mujeres para la acción tóxica de los medicamentos que señalaron mayor incremento en la producción de la fosfatasa alcalina.

En el cuadro N°5, se establece la relación existente entre los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas, y la densidad parasitaria de los pacientes palúdicos, donde para el caso de la bilirrubina total los niveles elevados se observaron antes y después de la administración de los medicamentos sobre todo en los casos de mayor densidad parasitaria, tal es así que todos los pacientes con más de 200 parásitos / campo, presentaron niveles elevados de bilirrubina antes de efectuarse el tratamiento en un 100%.

En cuanto se refiere a la fosfatasa alcalina el incremento se observó casi en forma similar en los pacientes con diferentes densidades parasitarias observándose el más elevado en aquellos con 20 a 200 parásitos / campo, donde del 44% antes del

tratamiento llegó al 78% cumplidos con el tratamiento.

Del mismo modo, para el caso de las transaminasas, no se observaron diferencias, pues en todos los grupos se incrementaron los valores séricos después del tratamiento en un 100%.

De acuerdo a los resultados obtenidos, puede afirmarse que existe una relación directamente proporcional entre la densidad parasitaria y los niveles de bilirrubina sérica y fosfatasa alcalina no habiendo diferencias en las transaminasas, donde a mayor cantidad parasitaria presentes en la sangre habrá mayor probabilidad de infección eritrocitaria y por ende mayor destrucción de los mismos y elevación de la bilirrubina sérica, además a mayor cantidad parasitaria presente en la sangre será mayor el daño hepatocelular, por tanto resultará elevada la fosfatasa alcalina que se ve incrementada aún más después del tratamiento por el mismo efecto de los fármacos como lo demuestra el cambio drástico de los niveles de transaminasas después del tratamiento.

Finalmente, la relación de los valores séricos de bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasas y el tiempo de la enfermedad, se presenta en el cuadro N°6 antes y después del tratamiento, respectivamente.

Donde, para el caso de la bilirrubina sérica, los niveles elevados se observaron en ambas fases de estudio, notándose un ligero incremento en aquellos pacientes que presentaron los síntomas de la enfermedad hasta por el periodo de 31 días a más, con un incremento del 67% al 100%, antes y después del tratamiento respectivamente.

Igual porcentaje se observó para el caso de fosfatasa alcalina con un 67% de niveles elevados y notándose el incremento en los pacientes con tiempos de enfermedad menor de 15 días y aquellos con enfermedad entre 16 a 30 días con un

77% y 64% respectivamente, partiendo de un porcentaje inicial elevado de 23% y 20% antes del tratamiento.

En el caso de las transaminasas no se pudo observar diferencias en relación al tiempo de enfermedad, pues, todos respondieron de la misma forma al tratamiento con un 100% de elevación después del tratamiento.

En una enfermedad que se prolonga hay una mayor repercusión en el estado fisiológico de la persona, como consecuencia de la acción patógena del agente y la fisiología del o los órganos afectados es así que se observaron niveles elevados antes del tratamiento de la bilirrubina total como de la fosfatasa alcalina notándose ya un daño a nivel del hígado en los pacientes con tiempos de enfermedad mayores de 15 días, incrementándose más después del tratamiento.

V. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos y teniendo en cuenta los objetivos planteados, se llegó a las siguientes conclusiones :

1. De 50 pacientes con paludismo, antes del tratamiento, el 76% (38 casos) presentaron niveles elevados de bilirrubina total, este porcentaje se incrementó al 90% después del tratamiento, correspondiendo a la bilirrubina directa el mayor incremento porcentual, que está relacionado con la actividad del organismo de metabolizar la bilirrubina formada por la destrucción de los eritrocitos.
2. En relación a la fosfatasa alcalina, se observó la misma tendencia de incremento en sus niveles séricos, pues, de un 24% de pacientes que presentaron niveles elevados antes del tratamiento, el valor ascendió a un 70% después del tratamiento.
3. Del 100% de pacientes palúdicos que presentaron niveles normales de transaminasa, tanto GOT como GPT; en todos se observó el incremento de estos valores por sobre sus niveles normales después del tratamiento.

4. La mayor frecuencia de incremento de bilirrubina total se observó en el grupo etáreo de 25–34 años de edad; mientras que los niveles de fosfatasa alcalina alcanzaron mayor incremento en los pacientes mayores de 35 años de edad.
5. El incremento de la bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas se dio de manera casi uniforme, tanto en los varones como en las mujeres, aunque con una ligera diferencia en éstas últimas en lo referente a la fosfatasa alcalina.
6. Los pacientes con mayor densidad parasitaria presentaron los niveles más altos de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas, antes y después del tratamiento antimalárico. Así mismo, se observó mayor frecuencia de niveles elevados de la bilirrubina total y la fosfatasa alcalina en los que pacientes con paludismo mayores de 15 días.

V. RECOMENDACIONES

- 1. Es necesario que se realicen más trabajos de investigación en los pobladores de la selva de Valle del Río Apurímac-Ene, no solamente en casos de paludismo, sino en otras enfermedades de prevalencia tropical, para conocer hasta qué medida la enfermedad afecta orgánicamente a los pacientes y relacionarlos con los diferentes fármacos que se utilizan en su tratamiento. De este modo, se podrán dar las medidas adecuadas de prevención.**
- 2. Por comportarse el paludismo como una enfermedad parasitaria de amplia distribución que ocasiona problemas severos en la Salud Pública, se recomienda que la Facultad de Ciencias Biológicas, a través de sus docentes Instituto de Investigación, Centro de Proyección Social y los Estudiantes, realicen trabajos de investigación y campañas de educación en Salud Pública en las diferentes localidades del Valle del Río Apurímac-Ene, con la finalidad de disminuir la elevada tasa de morbilidad por esta enfermedad, que causa estragos y pérdidas económicas en la población afectada.**

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. ANDREOLI; BENETT; CARPENTER; PLUM; SMITH. 1995.
CECIL : Compendio de Medicina Interna. Tercera Edición. Editorial Mc
Graw – Hill. España.
2. ATLAS, A. 1993 Parasitología Clínica. Tercera Edición. Editorial Mediterráneo.
Chile.
3. BOSP. 1994 Prioridad del Programa de Erradicación de la Malaria.
79 (6): 508 – 513.
4. BROWN, H. 1985 Parasitología Clínica. Quinta Edición. Editorial Interamericana.
México.
5. CAMMAROTO, H. 1995 El Laboratorio en Medicina: Valores Normales y
Patológicos. Editorial El Ateneo. México.
6. CECCOTTI, E. 1993. Hepatitis Virales. Editorial Médica Panamericana.
Argentina.
7. CONN, M; GEBHART, G. 1991. Principios de Farmacología. Editorial El
Manual Moderno. México.
8. FRANCES K. WIDMAN . 1985 . Interpretación Clínica de las Pruebas.
Laboratorio. Edit. JIMS. 2da. Edic . Barcelona
9. GARCIA, J. 1996 Microbiología Médica. Editorial Mosby / Doyma. Madrid –
España.
10. GUERCI, A. 1988 Laboratorio: Métodos de Análisis Clínico y su
Interpretación Cuarta Edición. Editorial El Ateneo. México

11. HARPER A. HAROLD . 1985 . Manual de Química Fisiológica. Edit. El Manual Moderno.S.A. México.
12. HARRISON, 1994 Tratado de Medicina Interna. Editorial El Ateneo. México.
13. KLM, 1988. Compendio de Farmacología. Argentina.
14. KOROLKOVAS, A. 1985. Compendio Esencial de Química Farmacéutica. Edit. Reverté. Barcelona
15. LEPES, T. 1978. Malaria: Recientes Adelantos en las Investigaciones para el Futuro Cercano. Bol. Of. Sanit. Panam. 85 (5).
16. LIANG, K. 1993. Resistencia de *Plasmodium falciparum* a la cloroquina. Bol. Of. Sanit. Panam. 116 (2).
17. LITTER, M. 1995. Compendio de Farmacología. Cuarta Edición. Buenos Aires – Argentina.
18. LONDOÑO, I. 1994. Parasitología Clínica: Clínica y Complicaciones. Primera Edición. Editorial Universidad del Valle Antioquía. Colombia.
19. LOPEZ, C. 1990. Bioquímica Clínica; Manual Teórico Práctico. Chiclayo – Perú.
20. MAENO, Y. 1993. Efectos de la Artemisina en *P. falciparum*. Bol. Of. Sanit. Panam. 116 (1).
21. MIMS, C. 1995. Microbiología Médica. Primera Edición. Editorial Mosby / Doyman. España.
22. MINISTERIO DE SALUD. 1995. Actualización de Normas y Procedimientos para el Control de la Malaria en el Perú. Lima.
23. NETTER, F. 1994. Hígado, Vías Biliares y Páncreas. Tomo 33. Salvat Editores. España.
24. OCHOA, M. 1991. Estudio de Fiebre Tifoidea como Complicación en Pacientes con Malaria. Tesis – UNSCH. Ayacucho – Perú.

25. PALACIOS, S. 1994. Problemas que dificultan el desarrollo normal de los programas de erradicación de la malaria. Bol. Of. Panam. 79 (5).
26. SACHER, R.; NEPHERSON, R. 1991. Pruebas de Funcionamiento Hepático. Editorial JIMS. España.
27. VALERO, M. 1993. Vacuna Sintética contra *P. falciparum*. Bol. Of. Sanit. Panam. 115 (3).
28. WIDMANN, F. 1985. Pruebas de Funcionamiento Hepático. Editorial. JIMS. España.

ANEXOS

ANEXO N° 1

**REGISTRO DE MUESTRAS PARA INVESTIGACION DE MALARIA
PRUEBAS HEPATICAS (Bilirrubina, Fosfatasa Alcalina y Transaminasa)**

N° Orden _____

1.- DEPARTAMENTO PROVINCIA

Establecimiento de Salud

2.- APELLIDOS Y NOMBRES DEL PACIENTE

Apellido Paterno

Apellido Materno

Nombres

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

Edad

Sexo

3.- PROCEDIMIENTO DIRECCION ACTUAL

OCUPACION

4.- A. DIAGNOSTICO

B. CONTROL

FECHA

Plasmodium vivax

Plasmodium falciparum

Plasmodium malarie

4.- FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO

.....

5.- RESULTADOS DE LAS PRUEBAS HEPATICAS

ANTES

DESPUES

Bilirrubina mg/dL Bilirrubina mg/dL

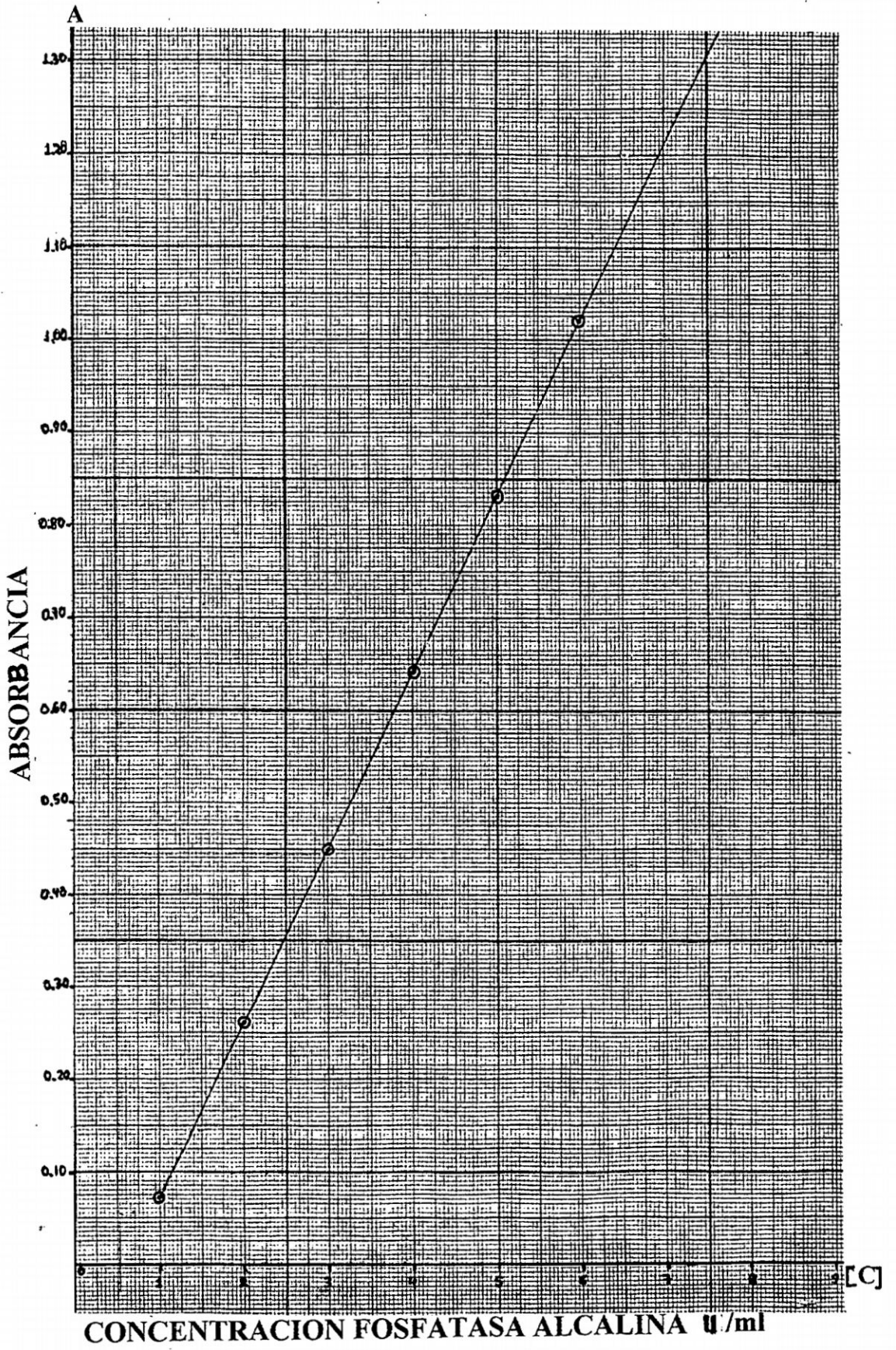
Fosfatasa Alcalina U/mL Fosfatasa Alcalina U/mL

Transaminasa GOT..... U/mL Transaminasa GOT U/mL

GPT U/mL GPT U/mL

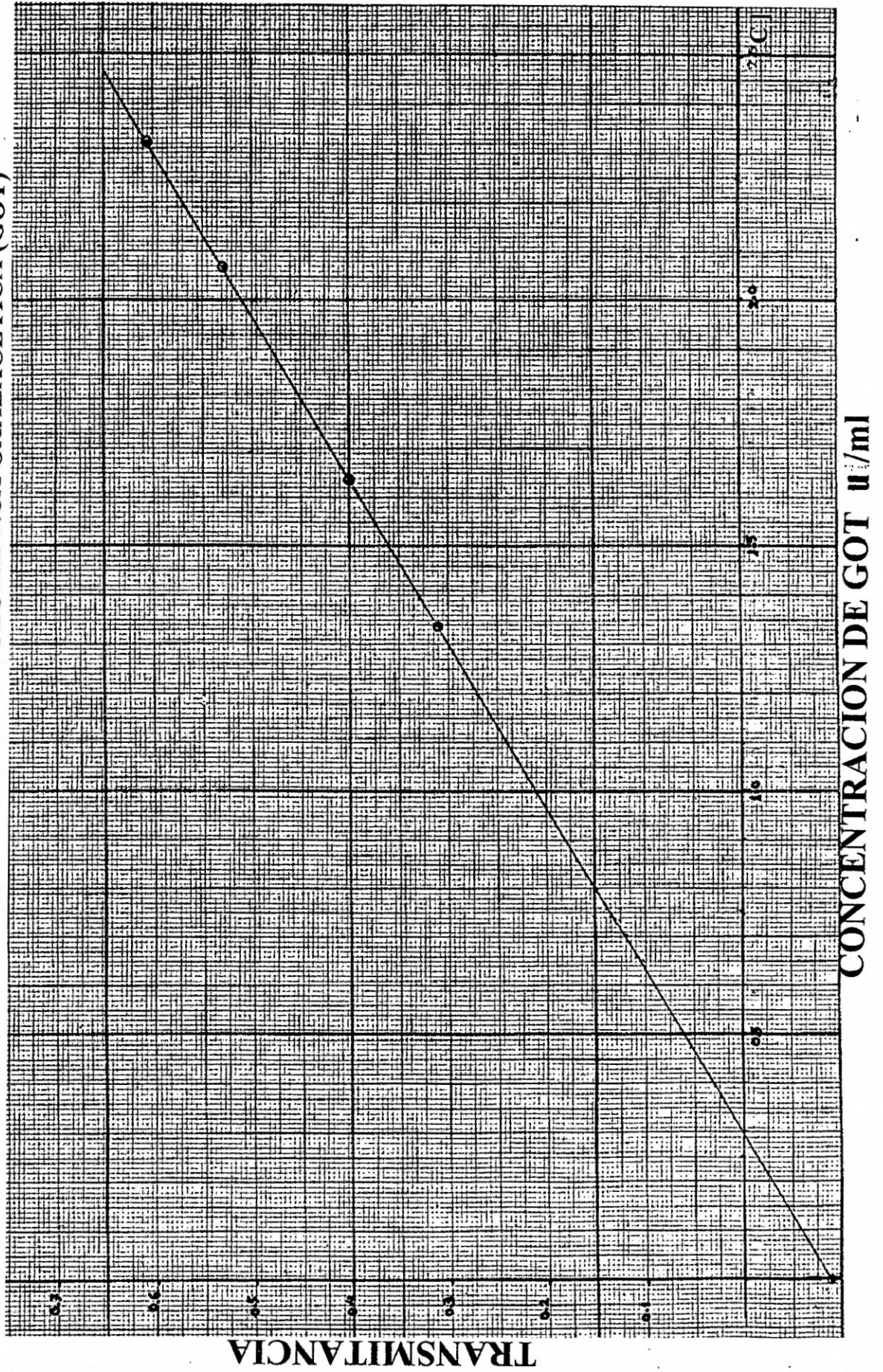
ANEXO N° 2

CURVA PATRON DE FOSFATASA ALCALINA



ANEXO N° 3

T CURVA PATRON DE TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALACETICA (GOT)



ANEXO N° 4

CURVA PATRON DE TRANSAMINASA GLUTAMICA PIRUVICA (GPT)

