

Lipasa y amilasa total y sus isoenzimas como marcadores de daño pancreático en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos

J. Hermida Ameijeiras, M. J. Tutor Crespo, J. C. Tutor Valcarce

Unidad de Monitorización de Fármacos. Laboratorio Central. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela, A Coruña

Resumen

Objetivo: El estudio de la lipasa y amilasa total y sus isoenzimas en suero como indicadores bioquímicos de daño pancreático en pacientes tratados con ácido valproico y con otros fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos.

Método: Se determinaron las actividades séricas de lipasa y amilasa total y sus isoenzimas en 41 pacientes tratados con ácido valproico en monoterapia, 50 pacientes tratados en mono/politerapia con fenitoína, fenobarbital y carbamazepina y 30 controles clínicamente sanos.

Resultados: En el primer grupo de pacientes no se encontró una diferencia clínicamente significativa en relación al grupo control para ninguna de las actividades enzimáticas; sin embargo, en el grupo tratado con fármacos antiepilépticos inductores se encontró una diferencia clínicamente significativa para la lipasa y amilasa de tipo pancreático. En este grupo de pacientes, en 2 casos (4%) la actividad de amilasa pancreática estaba claramente aumentada con niveles que sugerían la existencia de un daño pancreático. La amilasa total presentó una deficiente especificidad como marcador bioquímico de daño pancreático en los pacientes estudiados, correspondiendo la mayor actividad encontrada a un caso con aumento de la isoenzima de tipo salivar. Por su parte la lipasa parece presentar una menor sensibilidad.

Conclusiones: En pacientes tratados con fármacos antiepilépticos la determinación de la isoenzima de tipo pancreático de la amilasa podría ser de interés aun en ausencia de signos clínicos de pancreatitis aguda.

Palabras clave: Fármacos antiepilépticos. Pancreatitis. Lipasa. Amilasa total. Amilasa pancreática.

Hermida Ameijeiras J, Tutor Crespo MJ, Tutor Valcarce JC. Lipasa y amilasa total y sus isoenzimas como marcadores de daño pancreático en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos. Farm Hosp 2007; 31: 303-306.

Recibido: 27-10-2006

Aceptado: 10-07-2007

Correspondencia: José Carlos Tutor. Laboratorio Central. Hospital Clínico Universitario. 15706 Santiago de Compostela. e-mail: josecarlostutor@red-farma.org/jocatuva@hotmail.com

Summary

Objective: The study of the serum lipase and total amylase and its isoenzymes as biochemical markers of pancreatic injury in patients treated with valproic acid and other enzyme-inducing antiepileptic drugs.

Method: The serum activities of lipase and total amylase and its isoenzymes were determined in 41 patients treated in monotherapy with valproic acid, 50 patients in mono/polytherapy with phenytoin, phenobarbital and carbamazepine, and 30 healthy controls.

Results: In the first group of patients a clinically significant difference in relation to the control group was not obtained for any of the enzyme activities studied; however, in the group of patients treated with enzyme-inducing antiepileptic drugs clinically significant differences were obtained for lipase and pancreatic amylase. In this group of patients, the activity of pancreatic amylase was clearly increased in two cases (4%), suggesting the existence of a pancreatic damage. In the patients studied, the total amylase showed a poor specificity as a biochemical marker for pancreatic injury, and the greater serum activity observed in one case corresponds to an increase of the salivary isoenzyme. The sensitivity of the lipase is smaller than amylase pancreatic isoenzyme.

Conclusions: In patients treated with antiepileptic drugs, the determination of the pancreatic isoenzyme of amylase would be of interest even in absence of clinical signs for acute pancreatitis.

Key words: Antiepileptic drugs. Pancreatitis. Lipase. Total amylase. Pancreatic amylase.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre administración de ácido valproico y pancreatitis es un hecho ampliamente documentado¹⁻⁵. Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto que el riesgo de pancreatitis aguda en pacientes tratados con otros fármacos antiepilépticos es análogo al estimado para el ácido valproico^{4,5}, debiendo reconsiderarse la hipótesis de que este fármaco constituye un factor independiente de riesgo de pancreatitis⁴.

La mayoría de los pacientes tratados con ácido valproico presentan valores de amilasa sérica normales o ligeramente aumentados^{2,3,6-9}, y aunque la actividad enzimática parece aumentar significativamente durante el tratamiento^{6,7} su significación clínica es incierta^{2,3}. La posible acción de otros fármacos anticonvulsivos como fenitoína, fenobarbital y carbamazepina sobre la actividad sérica de enzimas de origen pancreático ha recibido muy poca atención^{10,11}.

La lipasa sérica deriva principalmente del páncreas, pero la amilasa no tiene un origen específicamente pancreático y la implicación de otros órganos, incluyendo las glándulas salivares, puede conducir a un aumento de su actividad sérica. Consecuentemente, la determinación de las isoenzimas de tipo salivar y pancreático de la amilasa aumenta la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la prueba. En el presente artículo se exponen los resultados obtenidos para amilasa total y sus isoenzimas y lipasa séricas en dos grupos de pacientes epilépticos, uno tratado en monoterapia con ácido valproico y otro en monoterapia o politerapia con fármacos anticonvulsivos inductores enzimáticos tipo fenobarbital (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina).

MÉTODO

Se estudiaron 91 pacientes epilépticos (52 hombres y 39 mujeres) con una edad media ($\pm$ error estándar de la media) de $41,8 \pm 2,9$ años (rango 18-85 años), distribuidos en dos grupos según su tratamiento fuese ácido valproico en monoterapia ($n = 41$), o bien fenitoína, fenobarbital y carbamazepina ($n = 50$). Como criterio de inclusión se estableció que las dosificaciones no hubieran sido cambiadas al menos desde hacía tres meses. Como a los pacientes del segundo grupo la administración de los fármacos se hacía frecuentemente en politerapia, su dosificación se expresó en unidades/día de acuerdo con un sistema de puntuación previamente descrito^{12,13}. Ninguno de los pacientes presentaba signos clínicos de pancreatitis aguda. El grupo control estaba constituido por 30 individuos clínicamente sanos (19 hombres y 11 mujeres) con una edad de $36,5 \pm 2,9$ años (rango 18-58 años) que no recibían ningún tratamiento farmacológico.

La amilasa total (EC 3.2.1.1) se determinó utilizando 4,6-etilideno-p-nitrofenil- α ,D-maltoheptaósido como sustrato en un analizador Advia 1650 (Bayer Diagnostics). La isoenzima de tipo pancreático se determinó utilizando el mismo sustrato con inmunoinhibición previa de la isoenzima tipo salivar en un analizador Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics) y, en consecuencia, la diferencia entre las actividades de amilasa total y pancreática corresponde a la isoenzima salivar. La lipasa (EC 3.1.1.3) se determinó utilizando 2-cloro-4-nitrofenil- α ,D-malto-treósido y 1,2-O-dilauril-*rac*-glicero-3-glutaril-(6'-metil-resorufin) ester en presencia de colipasa y sales biliares en un *Dimension Clinical Chemistry System* (Dade Beh-

ring). Las actividades de γ -glutamyltransferasa (EC 2.3.2.2) se determinaron en un analizador Advia 1650 (Bayer Diagnostics). Las concentraciones valle correspondientes al estado de equilibrio de ácido valproico, fenitoína, fenobarbital y carbamazepina se determinaron por enzimoimmunoanálisis homogéneo en un analizador V-Twin (Dade Behring).

El análisis estadístico de los resultados se hizo mediante el programa Microsoft-Excel (v. 5.0). La distribución de los datos se evaluó mediante el método de Smirnov-Kolmogorov, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson para distribuciones gaussianas y coeficiente de correlación de Spearman para distribuciones no-gaussianas. La significación clínica de las diferencias se estableció mediante un criterio que requiere que se exceda un octavo del correspondiente rango de referencia^{14,15}. De acuerdo con este criterio, y teniendo en cuenta los rangos de referencia de nuestro laboratorio para estas variables bioquímicas, se calcularon las diferencias clínicamente significativas para lipasa ($> 21,5$ U/l), amilasa ($> 10,0$ U/l) y amilasa pancreática ($> 5,4$ U/l). Los resultados se expresaron como media $\pm$ error estándar de la media (mediana).

RESULTADOS

Los pacientes epilépticos estudiados presentaban un adecuado cumplimiento terapéutico, con unas concentraciones valle de ácido valproico de $64,7 \pm 2,6$ μ g/ml ($n = 41$), fenitoína $15,1 \pm 0,9$ μ g/ml ($n = 34$), fenobarbital $31,0 \pm 4,2$ μ g/ml ($n = 5$) y carbamazepina $7,6 \pm 0,4$ μ g/ml ($n = 26$).

En la tabla I se indican los resultados encontrados para la actividad sérica de lipasa, amilasa y amilasa pancreática en los grupos de controles y pacientes. El grupo de pacientes tratados con fenitoína, fenobarbital y carbamazepina presentó diferencias clínicamente significativas con respecto al grupo control para lipasa y amilasa pancreática; sin embargo, para los pacientes tratados con ácido valproico en monoterapia no se alcanzó una diferencia clínicamente significativa para ninguna de las variables estudiadas. No se encontró una correlación significativa de la dosificación o el nivel de los distintos fármacos administrados con las actividades séricas de lipasa, amilasa total y amilasa pancreática ($p > 0,05$).

En el grupo control las actividades séricas de las enzimas estudiadas estaban comprendidas en todos los casos

Tabla I. Actividades séricas de lipasa, amilasa total y amilasa pancreática en pacientes tratados con ácido valproico en monoterapia y en politerapia con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital y carbamazepina)

	Lipasa (U/L)	Amilasa (U/L)	Amilasa pancreática (U/L)
Controles	206,5 $\pm$ 7,28 (200,0)	56,7 $\pm$ 3,65 (52,0)	23,3 $\pm$ 1,51 (21,3)
Valproico	216,8 $\pm$ 7,16 (215,0)	52,2 $\pm$ 3,63 (51,0)	22,5 $\pm$ 1,62 (19,3)
Ant. inductores	230,5 $\pm$ 8,27 (229,5)	66,7 $\pm$ 5,09 (60,0)	32,5 $\pm$ 3,76 (27,2)

Los resultados se expresan como media $\pm$ error estándar de la media (mediana).

en los correspondientes intervalos de referencia utilizados en nuestro laboratorio. En la figura 1 se muestra la distribución de las actividades de lipasa, amilasa y amilasa pancreática (expresadas como múltiplos del límite superior de referencia) en los dos grupos de pacientes considerados. En 2 casos (4%) del grupo de pacientes tratados con fenitoína, fenobarbital y carbamazepina se alcanzaron niveles de amilasa pancreática con entidad suficiente para sugerir un daño pancreático. Por el contrario, para el grupo de pacientes tratados con ácido valproico en monoterapia, en ningún caso pudo objetivarse bioquímicamente una afectación del páncreas.

En el grupo de pacientes tratados con ácido valproico se encontró una correlación significativa de la amilasa total con la amilasa pancreática ($r = 0,595$; $p < 0,001$) y lipasa ($r = 0,589$; $p < 0,001$), así como de la amilasa pancreática con la lipasa ($r = 0,461$; $p < 0,001$). En el grupo tratado con fenitoína, fenobarbital y carbamazepina también se encontraron correlaciones significativas de la amilasa total con amilasa pancreática ($r = 0,796$; $p < 0,001$) y lipasa ($r = 0,630$; $p < 0,001$) y de la amilasa pancreática con lipasa ($r = 0,777$; $p < 0,001$), así como de la lipasa con la proporción relativa de amilasa pancreática ($r = 0,395$; $p < 0,05$). Sin embargo, en ninguno de los dos grupos de pacientes se encontró una correlación significativa, de signo positivo o negativo, de la amilasa total con la proporción relativa de amilasa pancreática. Esto indicaría que, a nivel poblacional en estos pacientes, una mayor actividad de amilasa sérica no supondría un aumento preferente de uno u otro de los tipos isoenzimáticos pancreático o salivar.

En los pacientes tratados con fenitoína, fenobarbital y carbamazepina, se obtuvo una actividad de γ -glutamyltransferasa (media $74,7 \pm 13,0$ U/l, mediana 33,5 U/l) significativamente mayor (Mann-Whitney test, $p < 0,001$) que en el grupo tratado con ácido valproico (media $28,0 \pm 6,1$ U/l, mediana 10,0 U/l), alcanzando la significación estadística la correlación entre amilasa pancreática y γ -glutamyltransferasa ($r = 0,292$; $p < 0,05$).

DISCUSIÓN

La pancreatitis aguda producida por el ácido valproico se trataría posiblemente de una complicación de tipo idiosincrásico, con una debatida relación con la edad del paciente, tiempo de tratamiento y dosificación^{2-4,16}, y aumentando el riesgo la comedición con olanzapina¹⁷. Como mecanismo responsable se ha propuesto un efecto tóxico directo del fármaco mediado por radicales libres³, aunque también se ha sugerido que la depleción de carnitina producida por el ácido valproico podría jugar un papel importante en el daño pancreático¹⁸. Sin embargo, otros fármacos antiepilépticos podrían estar asimismo implicados en la generación de radicales libres¹⁹ y en la depleción de carnitina²⁰. Por otra parte, el estrés oxidativo podría también incrementarse por efecto un aumentado

consumo de tabaco en los pacientes epilépticos⁴. Estos datos contribuyen a explicar los recientes resultados de Nørgaard y cols. que muestran un análogo riesgo de pancreatitis asociado a la administración de ácido valproico o de otros fármacos antiepilépticos⁴.

En el grupo de pacientes tratados en monoterapia con ácido valproico, no se alcanzó una diferencia clínicamente significativa para ninguna de las variables estudiadas con respecto al grupo control (Tabla I), y en ningún caso se encontraron actividades séricas de lipasa o amilasa pancreática que pudiesen sugerir un daño pancreático. Por el contrario el grupo de pacientes tratados con fenitoína, fenobarbital y carbamazepina presentó niveles de lipasa y amilasa pancreática mayores que el grupo control, siendo la diferencia clínicamente significativa. Asimismo, en dos de los pacientes podía objetivarse, al menos bioquímicamente, un daño pancreático con actividades de amilasa pancreática claramente aumentadas (Fig. 1). En estos pacientes los valores de amilasa total y lipasa eran asimismo mayores que el límite superior de referencia correspondiente, pero con unos aumentos más discretos.

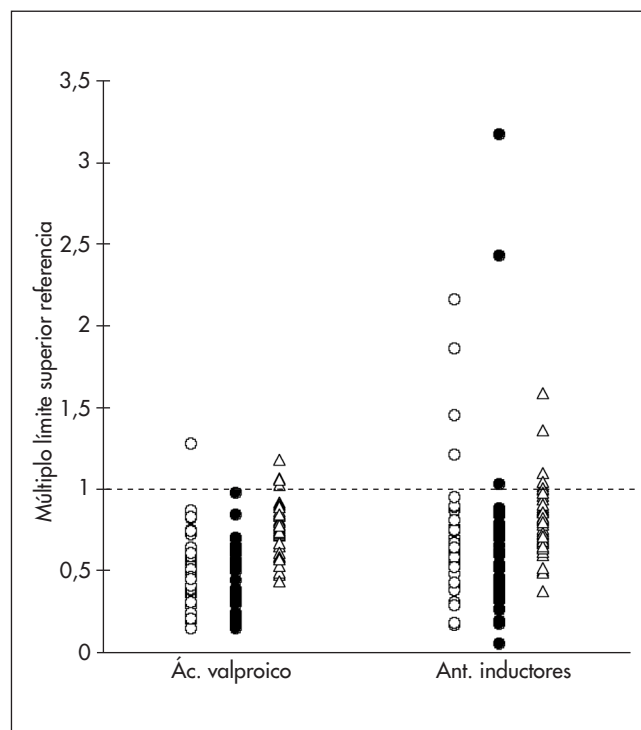


Fig. 1.- Distribución de la actividad sérica de la amilasa total (○), amilasa pancreática (●), y lipasa (△) en los grupos de pacientes tratados con ácido valproico y con antiepilépticos inductores enzimáticos.

Voudris y cols.¹¹ encontraron un aumento de amilasa tipo salivar en un grupo de niños tratados durante 6 meses con carbamazepina, normalizándose la actividad enzimática al cabo de un año de tratamiento. Como se indicó anteriormente, en ninguno de los dos grupos de pacientes adultos estudiados por nosotros se encontró una

correlación significativa de la actividad de amilasa total con la proporción relativa de isoenzima pancreática, lo que indica que los aumentos de actividad enzimática no se producirían primordialmente a expensas de una u otra isoforma. En un paciente de sexo masculino y 34 años de edad, tratado en monoterapia con carbamazepina (concentración sérica de 9,9 µg/ml), se encontró la mayor actividad de amilasa total de todos los casos estudiados, correspondiendo preferentemente a un aumento de la isoenzima de tipo salivar con amilasa pancreática y lipasa en rango de normalidad. Estos resultados demuestran la escasa especificidad de la amilasa total como marcador de daño pancreático en estos pacientes, y están de acuerdo con observaciones previas que concedían un significado clínico incierto al aumento de esta enzima en pacientes tratados con ácido valproico^{2,3}. Por su parte la lipasa parece presentar una menor sensibilidad.

La mayor actividad encontrada para la γ -glutamyltransferasa en el grupo de pacientes tratados con fenitoína, fenobarbital y carbamazepina se debería al carácter inductor enzimático hepatocitario de estos fármacos, aunque la utilidad de esta enzima como marcador de inducción enzimática es escasa²¹ al estar modulada su actividad sérica por factores adicionales a la propia inducción²². La alteración de la composición lipídica y la permeabilidad

de las membranas plasmáticas por fármacos inductores tipo fenobarbital favorece la salida de enzimas membranaarias y citosólicas al medio extracelular y su entrada en el torrente circulatorio²². Como el páncreas contiene un gran cantidad de γ -glutamyltransferasa²³, una acción de este tipo podría contribuir a explicar la significativa correlación encontrada entre las actividades séricas de γ -glutamyltransferasa y amilasa pancreática en los pacientes tratados con fenitoína, fenobarbital y carbamazepina.

A la vista de los resultados obtenidos, la determinación periódica de la amilasa de tipo pancreático en pacientes epilépticos podría tener interés en la práctica clínica. Aquellos casos con actividades séricas aumentadas de esta isoenzima, aun en ausencia de signos clínicos de pancreatitis aguda como vómitos o dolor abdominal, deberían ser especialmente monitorizados bioquímicamente, lo que permitiría establecer el valor pronóstico de la amilasa pancreática en estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Uno de los autores (M. J. Tutor Crespo) es becario de la Fundación IDICHUS mediante subvención de Dade Behring (Barcelona).

Bibliografía

- Lott JA, Bond LW, Bobo Rc, McClung HJ, Murray RD. Valproic acid associated pancreatitis: Report of three cases and brief review. *Clin Chem* 1990; 36: 395-7.
- Asconapé JJ, Penry JK, Dreifuss FE, Riel A, Mirza W. Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia* 1993; 34: 177-83.
- Pellock JM, Wilder BJ, Deaton R, Sommerville KW. Acute pancreatitis coincident with valproate use: A critical review. *Epilepsia* 2002; 43: 1421-4.
- Norgaard M, Jacobsen J, Ratanajamit C, Jepsen P, McLaughlin JK, Pedersen L, et al. Valproic acid and risk of acute pancreatitis: A population-based case-control study. *Am J Ther* 2006; 13: 113-7.
- Lancashire RJ, Cheng K, Langman JS. Discrepancies between population-based data and adverse reaction reports in assessing drugs as causes of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 887-93.
- Bale JF, Gay PE, Madsen JA. Monitoring of serum amylase levels during valproic acid therapy. *Ann Neurol* 1982; 11: 217-8.
- Coulter DL, Allen RJ. Pancreatitis associated with valproic acid therapy for epilepsy. *Ann Neurol* 1980; 7: 92.
- Torelli D, Galeone D, Lamontanara G. Serum amylase in patients treated with sodium valproate. *Acta Neurol (Napoles)* 1982; 4: 455-9.
- Jha S, Nag D, Shukla R, Kar AM, Kumar A. Effect of sodium valproate on serum amylase in epileptics. *J Indian Med Assoc* 1993; 91: 53-4.
- Hermida J, Tutor JC. Serum amylase and lipase activities in epileptic patients treated with enzyme-inducing anticonvulsant drugs. *Clin Chim Acta* 2001; 303: 181-3.
- Voudris KA, Attilakos A, Dimou S, Mastroyanni S, Katsarou E, Skardoutsou A, et al. Serum amylase, pancreatic amylase and lipase in epileptic children treated with carbamazepine monotherapy. *Clin Chim Acta* 2004; 35081-2: 175-80.
- Rosalki SB. Plasma enzyme changes and their interpretation in patients receiving anticonvulsant drugs and enzyme inducing drugs. In: Richens A, Woodford FP, eds. *Anticonvulsant Drugs and Enzyme Induction*. Amsterdam: Associated Scientific Publishers; 1976. p. 27-35.
- Tutor Crespo MJ, Hermida Ameijeiras J, Tutor-Valcarce JC. Estudio de algunos marcadores bioquímicos indirectos en la evaluación de la inducción enzimática por fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol* 2002; 35: 711-6.
- Harris EK. Proposed goals for analytical precision and accuracy in single-point diagnostic testing. Theoretical basis and comparison with data from College of American Pathologists Proficiency Survey. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 416-20.
- Knoll E, Hafner F, Dettmer K, Wisser H. The determination of calcium, urea and uric acid using the Kodak Ektachem multilayer technology: An evaluation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982; 20: 491-8.
- Moreiras-Plaza M, Rodríguez-Goyanes G, Cuiña L, Alonso R. On the toxicity of valproic acid. *Clin Nephrol* 1999; 51: 187-9.
- Alonso Alonso M, Rodríguez Prada JJ, Gómez Alonso J. Pancreatitis asociada a la combinación de valproato y olanzapina. *Neurología* 2006; 21: 47-8.
- Moreno FA, Macey H, Schreiber B. Carnitine levels in valproic acid-treated psychiatric patients: A cross-sectional study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 555-8.
- Hamed SA, Abdellah MM, El-Melegy N. Blood levels of trace elements, electrolytes, and oxidative stress/antioxidant systems in epileptic patients. *J Pharmacol Sci* 2004; 96: 465-73.
- Rodríguez Segade S, de la Peña CA, Tutor JC, Paz JM, Fernández MP, Rozas I, et al. Carnitine deficiency associated with anticonvulsant therapy. *Clin Chim Acta* 1989; 181: 175-81.
- Hermida J, Fernández MP, Tutor JC. Relationship between changes in drug score, D-glucuronic acid excretion and gamma-glutamyltransferase and beta-glucuronidase serum activities during anticonvulsant treatment. *Clin Lab* 2002; 48: 415-9.
- Tutor Crespo MJ, Hermida J, Tutor JC. Isoforms of serum gamma-glutamyltransferase in epileptic patients treated with enzyme-inducing anticonvulsant drugs. *J Pharm Pharm Sci* 2004; 7: 353-8.
- Nemesanszky E. Enzyme tests in hepatobiliary disease. In: Moss DW, Rosalki SB, editors. *Enzyme Tests in Diagnosis*. London: Arnold; 1996. p. 25-59.