

## DOCUMENTO

# Efectos de los medicamentos en química clínica: Nociones generales y objetivos

Sociedad Española de Química Clínica, Comité Científico, Comisión Efectos de los Medicamentos en Química Clínica

F. Antoja, M.T. Casamajó, P. Chueca, M. Doménech, M.D. Fernández, R. Galimany<sup>a</sup> (Presidente), J.M. Gelabert y R. Güell

Documento A, Fase 3, Versión 1

### Introducción

Los responsables del laboratorio clínico tienen una preocupación constante: la fiabilidad de los análisis.

La valoración exacta de las magnitudes bioquímicas depende de un conjunto de factores diversos:

— Factores puramente técnicos y analíticos de los métodos de medición.

— Variaciones extraanalíticas (factores fisiológicos, metabólicos y ambientales).

— Aplicación de los métodos estadísticos para la adecuada interpretación de los resultados analíticos: muestreo y producción de valores de referencia, estudio de la capacidad discriminante, etc.

A pesar de aplicar unos métodos de control adecuados, en un número apreciable de casos los resultados de las pruebas de laboratorio pueden ser discordantes. Los medicamentos son la causa más frecuente de estas perturbaciones, ya que intervienen de forma compleja en las relaciones fisiológicas, biológicas, químicas y físicas, que se ignoran u olvidan con frecuencia. Por ello, es necesario llamar la atención sobre este problema y situar su importancia cualitativa y cuantitativamente.

Los efectos medicamentosos se resumen en dos aspectos:

— Un aspecto puramente analítico, en el que el fármaco y/o sus metabolitos pueden perturbar la valoración de un componente a cualquier nivel; en Química Clínica se reserva para este efecto el término «interferencia».

— Un aspecto biológico, en el que el fármaco provoca un cambio en la magnitud biológica por medio de un mecanismo fisiológico, farmacológico o toxicológico. Este segundo aspecto se denomina «efecto biológico» del fármaco, y puede ser deseable o no deseable.

Con frecuencia se ignoran tales efectos porque las determinaciones bioquímicas se solicitan sin que el clínico conozca la posibilidad de que existan interferencias y el bioquímico o analista ignora las particularidades del tratamiento del enfermo. Este desconocimiento mutuo puede producir errores en la interpretación.

Por otra parte, las magnitudes bioquímicas desempeñan un papel cada vez más importante en la monitorización de los tratamientos con fármacos.

Asimismo, los fármacos, según la Comisión «Valores de Referencia», son factores de exclusión en la obtención de valores de referencia. Existe la posibilidad de producir valores de referencia para grupos de individuos tratados con algún medicamento, precisamente porque estos efectos biológicos los caracterizan y definen.

### Interferencia analítica

2.1. Algunos medicamentos pueden alterar la valoración de componentes biológicos por efectos físicos.

Algunas moléculas alteran el resultado de un procedimiento analítico debido a la reactividad de su grupo funcional.

Puede deberse al propio fármaco o a sus metabolitos.

2.1.1. Los fármacos pueden interferir a causa de sus propiedades físicas. Pueden alterar las mediciones espectrométricas por su absorción o fluorescencia propias:

- Absorción similar u opuesta. Así, el salicilato proporciona con el reactivo de Folin la misma coloración que el urato.

<sup>a</sup> Hospital «Germans Trias i Pujol»  
Servicio de Análisis Clínicos  
Carretera de Canyet, s/n  
08915 Badalona

- Fluorescencia propia o, más frecuentemente, una inhibición de ésta. Por ejemplo, la valoración fluorimétrica de cortisol en plasma o suero puede incrementarse en pacientes sometidos a los efectos terapéuticos de espirolactona debido a que este fármaco tiende a intensificar la fluorescencia de la solución problema.
- Formación de un precipitado o de una turbidez. Ejemplo: la presencia de dextrano en la sangre provoca una turbidez en algunos métodos para valorar proteína y bilirrubina. Este tipo de interferencia es más acentuada cuando la reacción se produce en un medio muy ácido o muy alcalino.

2.1.2. Las interferencias también pueden deberse a las propiedades químicas de los fármacos presentes, normalmente en cantidades elevadas.

- Poder reductor del fármaco o de sus metabolitos; a ello se debe la interferencia de ascorbato sobre muchas pruebas.
- Formación de complejos. Por ejemplo, la valoración de calcio(II) en suero o plasma se altera por la administración de agentes quelantes en las intoxicaciones por plomo y en enfermedades del colágeno.
- Modificaciones del pH. Es el caso de la interferencia en el método del biuret para la determinación de proteína, por la presencia de bromosulfaleína, cuyo color es tenue a pH sanguíneo, pero adquiere una coloración púrpura cuando se alcaliniza durante la prueba.
- Acción específica sobre las enzimas y las proteínas; ejemplo: la inhibición de la fosfatasa alcalina por la teofilina.

2.2. A pesar de que las interferencias analíticas provocan problemas en la interpretación de las magnitudes bioquímicas, los métodos son gradualmente más específicos, aunque algunos métodos rápidos, con el propósito de una aparente simplificación, son más susceptibles a una interferencia por los medicamentos.

El medicamento es, pues, un factor de variación analítica potencial. Es necesario para cada nuevo método propuesto y para cada nuevo medicamento examinar las interferencias analíticas.

Para ello, la Comisión prepara el segundo documento: «Protocolo para la valoración *in vitro* de las interferencias por medicamentos».

## Efectos biológicos

Los efectos biológicos se producen cuando la actividad biológica de otras moléculas provoca cambios reales *in vivo* en uno o diversos componentes biológicos.

Deberá tenerse una completa información sobre el medicamento, la técnica y la metodología empleadas en la valoración de los componentes biológicos.

Para detectar estos efectos biológicos debidos a la acción de un medicamento o a sus metabolitos deben descartarse previamente las interferencias analíticas y conocer y estandarizar los otros factores de variación analítica, en especial si se trata de determinar un efecto medicamentoso de poca intensidad.

3.1. Los efectos observados pueden explicarse por mecanismos fisiológicos, farmacológicos o bioquímicos. Puede tratarse de:

- Fenómenos competitivos de fijación a nivel de las proteínas: se conoce que la fenilbutazona, al despla-

zar los anticoagulantes fijados sobre las proteínas, potencia su acción y disminuye así la concentración de protrombina.

- Inhibición de la síntesis de una sustancia del organismo: ciertos hipotensores disminuyen la síntesis de catecolaminas; su excreción y la de sus metabolitos también disminuyen y la concentración en la orina queda interferida.
- Incremento de la síntesis de las enzimas responsables del metabolismo del medicamento. Ejemplo: la «inducción» por el fenobarbital sobre la carbanazepina.
- Acción sobre los mecanismos de secreción: eliminación de las enzimas en la bilis, contracción del esfínter de Oddi, modificación de las estructuras membranosas, provocando la liberación de enzimas, etc.

3.2. Los efectos de los fármacos sobre los componentes biológicos pueden estudiarse de diversas maneras:

- A través del efecto sobre un metabolito: una proteína o una enzima.
- A través de una prueba funcional: el efecto de los contraceptivos orales sobre la prueba de tolerancia a la glucosa.
- Sobre el metabolismo: el efecto de los agentes hipolipemiantes.
- Sobre una función endocrina: el impacto sobre la glándula tiroidea.
- Sobre un órgano: hígado o riñón.
- Sobre la capacidad de unión de una proteína.

## Las magnitudes bioquímicas en el control de fármacos

Las magnitudes bioquímicas tienen aplicación en los ensayos clínicos de los fármacos previos a su comercialización, así como para mejorar la monitorización del tratamiento farmacológico.

4.1. Las magnitudes bioquímicas en los ensayos clínicos de medicamentos.

Las magnitudes bioquímicas se usan ampliamente en el control de los ensayos clínicos de medicamentos. Algunos países han organizado grupos de trabajo y han recomendado métodos para un programa estándar de magnitudes a determinar durante los ensayos en animales. Estos grupos de trabajo también han especificado métodos para evitar la inexactitud. Recomiendan los análisis estadísticos de los resultados y la conservación de los originales.

4.2. Las magnitudes bioquímicas en el control de la eficacia de los fármacos.

- El efecto de los medicamentos es seguido directamente por la variación de la concentración de constituyentes plasmáticos; por ejemplo, el efecto de los agentes hipoglucemiantes se valora principalmente por la determinación de glucosa.
- Algunos fármacos también se usan específicamente para disminuir la concentración de algunos componentes que está anormalmente elevada; por ejemplo, la bilirrubina con el fenobarbital y el hierro(II + III) con agentes quelantes.
- Son útiles para conocer el efecto de los fármacos asociados con los destinados a variar la concentración de un componente del plasma; por ejemplo, la asociación de varios fármacos con un agente hipoglucemiante puede tener efectos no deseables.

4.3. Las magnitudes bioquímicas también se aplican a:

- Control de los efectos secundarios de los fármacos.
- Farmacovigilancia (control del riesgo terapéutico).
- Detección del inicio de la toxicidad.

## Los fármacos en la definición de los valores de referencia

En los efectos de los fármacos sobre componentes biológicos, las variaciones intra e interindividuales son muy amplias, por lo que este factor deberá tenerse presente en el momento de estandarizar el protocolo de producción de valores de referencia. Los fármacos deberán considerarse en general como factores de exclusión. Algunos fármacos de uso muy frecuente deberán incluirse en el cuestionario aplicado a cada individuo de referencia al obtener el espécimen.

## Objetivos de la comisión

Los objetivos de esta Comisión se resumen en los cuatro puntos siguientes:

- 1) Consideración de la interferencia con métodos analíticos (*in vitro*) causada por la reactividad química o las propiedades físicas de los fármacos.
- 2) Determinación de los efectos *in vivo* de los fármacos sobre las magnitudes biológicas.
- 3) Evaluación de las pruebas de laboratorio para el seguimiento del tratamiento y para prevenir la intolerancia del fármaco.
- 4) Descripción de la influencia de los fármacos sobre los intervalos de referencia y, en general, en la interpretación de resultados.

## Conclusión

Las magnitudes bioquímicas son útiles para conocer los efectos de los fármacos que provocan cambios esperados e inesperados. Debido a que habitualmente estos cambios son muy pequeños, deben controlarse rigurosamente todos los restantes factores de variación. Para la buena interpretación de las magnitudes bioquímicas es recomendable que no se realicen determinaciones a los pacientes que están tomando fármacos, a menos que quien las realice conozca exactamente qué sustancias se administran, así como las dosis. Para cada método ensayado debería establecerse una lista de los fármacos que interfieren y también otra de los que no interfieren.

Cuando aparezca un nuevo fármaco debería ir acompañado de una lista de los principales métodos analíticos sobre las que produce interferencias.

## Bibliografía

- Barnes DB, Pierce GF, Lichti D, Labdt M, Koenig J, Chan KH. Effects of dextran on five biuret-based procedures for total protein in serum. *Clin Chem* 1985; 31: 2018-2019.
- Siest G, Appel W, Blijenberg GB, Capolaghi B, Galteau MM, Heughebaert C, Hjelm M, Le Perron B, Loppinet V, Love C, Royer RJ, Tognoni C, Wilding P. Drug interference in Clinical Chemistry. Studies on ascorbic acid. *J Clin Chem Clin Biochem* 1974; 12: 309.
- Jelic Z, Majkic-Singh N, Spasic S, Todorovic P, ZivandvStakic D.

Effect of analgesic and antirheumatic drugs on the assay of serum enzymes. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22: 559-570.

- Aiges HW, Daum F, Olson M, Kahn E, Teichberg S. The effects of phenobarbital and diphenylhydantoin on liver function and morphology. *J Pediatrics* 1980; 97: 22-28.
- Sher PP. Drug interferences with clinical laboratory tests. *Drugs* 1982; 24: 242-263.
- Delwaide PA. Utilisation des examens de laboratoire au cours des essais cliniques. En: Galteau MM, Siest G, Henny J. *Comptes-Rendus du 5ème. Colloque de Pont-à-Mousson Biologie Prospective*. Paris: Mason 1983; 1187-1190.
- Société Française de Biologie Clinique. Notions générales concernant l'effet de médicaments sur les examens de laboratoire. *Ann Biol Clin* 1981; 39: 91.
- International Federation of Clinical Chemistry. Drug Effects in Clinical Chemistry. The basic concepts. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22: 271.