

DOCUMENTO

Federación Internacional de Química Clínica (IFCC)

Comité científico

Grupo de Expertos sobre Efectos de los Medicamentos en Química Clínica

Documento de la IFCC, Fase 2, Versión 5, 1987-06-29
con una propuesta de Recomendación de la IFCC

Interferencias y efectos de los medicamentos en química clínica

Parte 3. Evaluación de los efectos de los medicamentos sobre las magnitudes biológicas

Preparado por G. Siest, M.M. Galteau, P.A.G. Malya, M. Tryding, P. Delwaide, J.G. Solway y G. Tognoni.

Prefacio

Este documento es el tercero de una serie de Recomendaciones sobre Interferencias y Efectos de los Medicamentos en Química Clínica. Los anteriores documentos tratan de:

- Parte 1: Conceptos básicos (1).
- Parte 2: Protocolo para la evaluación de las interferencias analíticas (2).
- Parte 4: Pruebas de laboratorio en los animales de experimentación durante los estudios de toxicidad (2a).
- Parte 5: Estudios de laboratorio durante las pruebas clínicas (3).
- Parte 6: Las pruebas de laboratorio en la monitorización de la administración de medicamentos.
- Parte 7: Banco de datos.

Para la comprensión de este documento deberán consultarse los documentos anteriormente publicados.

Contenido

1. Introducción
2. Conocimiento y control de los factores de variación
3. Información sobre medicamentos
4. Control de sujetos
5. Control de la magnitud biológica
6. Efectos biológicos e interacciones de los medicamentos
7. Tratamiento de datos: estadísticas y validación
8. Conclusiones
9. Bibliografía

1. Introducción

La administración de un medicamento (o de un elemento extraño) al hombre o a animales puede influir sobre los resultados que se obtengan al ser medido un componente sanguíneo o de otros fluidos biológicos o tejidos. Los resultados pueden reflejar efectos deseados o indeseados de un medicamento sobre la evaluación clínica del sujeto. Es importante por tanto definir las variaciones producidas por el fármaco y seguir y cumplir las normas que establece la teoría de los valores de referencia (5-12).

*Traducido por M.V. Domenech
Comisión Efectos de los Medicamentos en Química Clínica,
Comité Científico, Sociedad Española de Química Clínica.
Agradecimiento: El Grupo de Expertos agradece la contribución
en forma de comentarios sobre los primeros borradores a
R. Dybkaer, A. Deom, E. Magid, P.R. Pannall y D.S. Young.

Es esencial verificar que no existen interferencias analíticas debidas al medicamento o a sus metabolitos (2,13-15). Resulta asimismo esencial conocer y considerar los factores de variación biológica, especialmente si se pretende determinar un efecto medicamentoso débil (16).

Es importante seguir los pasos anteriores no sólo en estudios toxicológicos en animales (2a) y en las diferentes fases de los ensayos clínicos en el hombre (3), sino con motivo de pequeñas variaciones que podrían ser observadas en grandes grupos de sujetos en ensayos de fase IV y en monitorización de fármacos (3a).

La comparación de datos en diferentes laboratorios o grupos de laboratorios durante las fases de desarrollo del medicamento es posible y será útil sólo si se consideran las interferencias analíticas y las variaciones biológicas y se siguen las recomendaciones. Puede ser útil también obtener valores de referencia para sujetos que están siguiendo una terapéutica.

El objetivo de este documento es suministrar las direcciones para la recogida de información sobre los efectos de los medicamentos sobre las magnitudes bioquímicas y facilitar la interpretación de los resultados de laboratorio en sujetos sometidos a terapia farmacológica.

2. Conocimiento y control de los factores de variación

Los factores de variación son de dos tipos: analíticos y biológicos; éstos últimos incluyen los efectos farmacológicos.

2.1. Variación analítica

La variación analítica total es el resultado de las variaciones preanalíticas y analíticas propiamente dichas. La variación preanalítica es el error resultante de la suma de todos los factores de variación desde la recogida, el transporte y la conservación de las muestras biológicas hasta su procesamiento por el sistema analítico. Esto resulta particularmente interesante en ensayos clínicos que frecuentemente se desarrollan como estudios multicéntricos. Las variaciones analíticas son los errores debidos al método de análisis, tales como la repetibilidad, la reproducibilidad y la exactitud y deberían ser controladas y documentadas.

2.2. Variación biológica

Para cada magnitud biológica a determinar, es importante conocer los principales factores de variación biológica. Entre ellos están la edad, el sexo, la masa corporal, los hábitos de ejercicio, los factores cronobiológicos y el embarazo. Asimismo, los factores genéticos (como la raza) y ambientales (tabaco, nutrición, condiciones de vida) repercuten sobre las variaciones biológicas. Además, las magnitudes biológicas deberían determinarse en grupos de sujetos en condiciones específicamente definidas y bien documentadas (estados patológicos) de forma que pue-

dan ser consideradas las variaciones patológicas. Esto es esencial para la evaluación de los efectos farmacológicos o toxicológicos.

3. Información sobre medicamentos

Es necesaria una información completa y detallada sobre el medicamento administrado para poder evaluar e interpretar correctamente aquellas variaciones específicamente debidas al medicamento que pueden observarse en los sujetos. Se debería disponer del nombre genérico y la marca registrada del medicamento (preferiblemente la denominación común internacional) y la fórmula química del principio activo. Asimismo, resulta necesario conocer los excipientes (tales como el almidón, la lactosa, etcétera) empleados en la composición del medicamento para complementar la evaluación de las interacciones medicamentosas.

Es importante obtener información del médico, del farmacéutico, de la enfermera y del propio sujeto sobre la forma y vía de administración, la posología, la duración del tratamiento y la medicación concomitante. Estos factores son también necesarios para evaluar la acción farmacológica del medicamento.

Debería igualmente prestarse atención a la farmacocinética y al metabolismo del medicamento administrado. Es necesario evaluar la absorción, la distribución, la acumulación y la eliminación propias del medicamento en relación a las vías de administración. Se debe estudiar el metabolismo del principio activo y de sus metabolitos, los cuales pueden dar lugar a efectos colaterales deseados o indeseados en los pacientes. Ha de tenerse en cuenta la naturaleza de la interacción con las proteínas plasmáticas, así como la inhibición potencial e inducción del metabolismo enzimático del medicamento.

4. Control de los sujetos

4.1. Experimentación animal

Deben tenerse en cuenta ciertos criterios para seleccionar grupos homogéneos de animales, como son: la especie, la raza, la procedencia, la edad, el sexo y la masa corporal. Es necesario describir las condiciones de vida (agua, alimentos, luz, etcétera) y el número de animales. Los valores basales y su comparación con intervalos de referencia que permitirán apreciar el estado de salud de los animales y la exclusión de algunos (2a).

4.2. Ensayos en humanos

Deben establecerse grupos homogéneos de sujetos para evaluar los efectos del medicamento. Los criterios principales de agrupación son el sexo, la edad, la masa corporal y el estado de salud, así como la procedencia étnica y geográfica. Si hay otros criterios de variación incontrolables, deberían considerarse como criterios ex-

cluyentes (6,7). Puesto que no siempre es posible seleccionar grupos homogéneos de pacientes, es necesaria la más detallada descripción de los sujetos. Es necesario dar instrucciones concretas al paciente como, por ejemplo, que no tome otros medicamentos o que no cambie de hábitos (no fumar, cambiar el régimen de las comidas o bebidas, etcétera) durante el ensayo. Para que los resultados obtenidos sean reproducibles, debe controlarse la duración del ayuno. Se deben estandarizar las condiciones de obtención del espécimen, tales como la posición corporal durante la extracción de la sangre.

4.3. Concentración del medicamento

Siempre que sea posible resulta ventajoso conocer la concentración del medicamento en plasma o suero, en orina o en ambas, como prueba del cumplimiento terapéutico y para establecer la relación entre la dosis y el efecto terapéutico.

5. Control de la magnitud biológica

5.1. Información sobre el constituyente

Para evaluar los efectos metabólicos de un medicamento debe estudiarse la magnitud biológica en el contexto metabólico general. Deben considerarse las interacciones del fármaco con enzimas y proteínas y su localización celular y subcelular. Además, deben conocerse las propiedades generales del constituyente *in vitro*, por ejemplo, su estabilidad en plasma y orina.

5.2. Métodos para determinar el constituyente

Debe describirse con detalle el método apropiado. En particular debe especificarse lo siguiente: base o principio del método, reactivos, técnica y aparatos utilizados, así como la imprecisión y la inexactitud, el límite de detección y la especificidad del método.

6. Efectos biológicos e interacciones de los medicamentos

Los efectos biológicos de los medicamentos consisten generalmente en una desviación positiva o negativa sobre la media de distribución de una magnitud biológica comparada con la media obtenida en una población no tratada y en un aumento de la amplitud de la distribución de dicha magnitud en la población tratada. En los efectos observados pueden estar implicados diferentes mecanismos. Algunos de ellos son la inhibición o inducción del metabolismo enzimático del medicamento, el metabolismo proteico, los efectos sobre la regulación endocrina, los efectos sobre el aclaramiento o sobre el flujo sanguíneo en diferentes órganos y las reacciones individuales (alérgicas, inmunológicas). A veces resulta difícil

establecer la diferencia entre los efectos farmacológicos y toxicológicos del medicamento.

Por regla general, el medicamento rara vez se administra solo. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con otros medicamentos. Si no pueden encontrarse otras explicaciones que justifiquen los efectos observados, debería iniciarse la oportuna investigación sobre este tema.

7. Tratamiento de datos: estadísticas y validación

Para estimar y controlar las variaciones registradas en sujetos sometidos a una terapia medicamentosa se necesitan métodos estadísticos, que también son útiles para valorar las variaciones analíticas que influyen sobre los procesos de decisiones clínicas durante la administración del medicamento.

No siempre resulta posible seleccionar un método de análisis estadístico. Se pueden adaptar los métodos publicados por el Grupo de Expertos «Teoría de los Valores de Referencia» de la Federación Internacional de Química Clínica (8). Cualquiera que sea el método utilizado en el análisis de los resultados, debería facilitar intervalos de referencia teniendo en cuenta la distribución de valores y la exclusión de los valores aberrantes. En ocasiones, se precisan intervalos de referencias para pacientes sometidos a tratamiento o con varias enfermedades.

Antes de iniciar las pruebas es importante solicitar la colaboración de un bioestadístico, que puede aportar un diseño experimental apropiado que incluya ensayos simples o a doble ciego. Esta aportación ayudará al análisis estadístico de los datos obtenidos de los pacientes sometidos a tratamiento.

En ensayos clínicos (Fases I y II) y en estudios de vigilancia epidemiológica y farmacológica (Fases III y IV), es importante la comparación con intervalos de referencia, aunque en ocasiones resulta difícil la interpretación de un valor aislado de una magnitud biológica medida en un paciente. Puede facilitarse la misma comparando con el intervalo de referencia determinado en la población de referencia durante la misma terapia.

8. Conclusiones

Los efectos de los medicamentos sobre los resultados de laboratorio son a veces imprevistos. Deben considerarse muchos aspectos durante la evaluación de medicamentos y debe prestarse especial atención al contenido de informes sobre este tema. Entre los factores importantes se encuentran los siguientes:

8.1. El cuestionario que debe cumplimentar el paciente y el médico, o ambos cuando se obtiene el espécimen, debería contener la siguiente información:

8.1.1. Identificación: nombre completo, sexo y edad.

8.1.2. Morfología: talla y masa corporal.

8.1.3. Historia clínica del paciente.

8.1.4. Tratamiento: nombre de los medicamentos que van

a ser administrados, fecha de inicio del tratamiento, vía de administración, dosis, tiempo transcurrido desde que fueron tomados estos medicamentos antes de la extracción de sangre.

8.2. La información que se incorpore al banco de datos (4) debe contener:

8.2.1. Nombre genérico del medicamento, dosis, vía de administración y duración del tratamiento.

8.2.2. Tipo, frecuencia y grado del efecto del medicamento.

8.2.3. Técnica y método del laboratorio

8.2.4. Citas bibliográficas.

8.3. Publicaciones.

Los informes sobre los efectos de los medicamentos en las determinaciones de laboratorio deberían incluir toda la información mencionada anteriormente, así como describir con detalle el tratamiento y el constituyente determinado y la población estudiada.

Bibliografía

1. Siest, G. & Dawkins, S.J. Drug Interferences and Drug Effects in Clinical Chemistry. Part 1. The Basic Concepts, *Clin Chim Acta* 139, 215F-221F; *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22: 271-274.
2. Galteau, M.M. & Siest, G. Drug Interferences and Drug Effects in Clinical Chemistry. Part 2. Guidelines for Evaluation of Analytical Interferences, *Clin Chim Acta* 139, 223F-230F; *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22: 275-279.
- 2.a Malya, P.A.G., Nachbaur, J., Dooley, J. F., Breuer, J., Galteau, M.M., Siest, G. & Tryding, N. Drug Interferences and Drug Effects in Clinical Chemistry. Part 4. Clinical Laboratory Tests on Laboratory Animals During Toxicity Studies, *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; 26: 175-179.
3. Spiro, T. E., Malya, P.A.G., Breuer, J., Delwaide, P., Tryding, N., Tognoni, G., Galteau, M.M., Salway, J. & Siest, G. Drug Interferences and Drug Effects in Clinical Chemistry. Part 5. Laboratory Tests During Clinical Trials, *Clin Chim Acta* (in press); *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 185-189.
- 3.a Siest, G., Delwaide, P., Malya, P.A.G., Breuer, J., Galteau, M.M., Salway, J.G., Tognoni, G. & Tryding, N. Drug Interferences and Drug Effects in Clinical Chemistry. Part 6. Laboratory Tests in Monitoring Drug Administration, *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; 26: 181-186.
4. Tryding, N., Galteau, M.M., Salway, J., Breuer, J., Malya, P.A.G. & Siest, G. Drug Interferences and Drug Effects in Clinical Chemistry. Part 7. Data Banks, *Clin Chim Acta* (in press); *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 191-194.
5. Solberg, H. E. (1987) Approved Recommendation on the Theory of Reference Values. Part 1. The Concept of Reference Values. *Ann. Biol Clin* 45, 237-241; *Clin Chim Acta* 165; 111-118; *J Clin Chem Clin Biochem*, 1986; 25: 337-342.
6. Petit Clere, C. & Solberg, H.E. Approved Recommendation (1987) on the theory of Reference Values. Part 2. Selection of Individuals for the Production of Reference Values *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 639-644
7. Drosdowsky, M., Sachs, Ch., Vernet-Nyssen, M., Blin, G., Buret, J., Gueguen, R., Guize, L., Panek, E., PetitClerc, C. & Zender, R. Facteurs a prendre en consideration pour le prelevement sanguin en vue de l'etablissement de valeurs de reference. Comite de Standardisation de la Societe Francaise de Biologie Clinique. Commission Valeurs de Reference. Document E, *Ann Biol Clin* 1980; 38: 251-265.
8. Solberg, H.E. Approved Recommendation (1987) on the Theory of Reference Values. Part 5. Statistical Treatment of Collected Reference Values. Determination of Reference Limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 645-656.
9. Siest, G., Henny, J., Sachs, Ch., Aellig, A., Albert, A., Blin, G., Buret, J., Baubrosse, E., Drosdowsky, M., Gouget, B., Gueguen, R., Guize, L., PetitClerc, C., Queralto, J., Ramon, F. & Vernet, M. Production de valeurs de reference de sujets sains. Commission Valeurs de Reference. Document G, *Ann Biol Clin* 1981; 39: 235-244.
10. Siest, G., Henny, J., Guize, L., Sachs, Ch., Aellig, A., Albert, A., Blin, G., Buret, H., Daubrosse, E., Drosdowsky, M., Favre, J., Gouget, B., PetitClerc, C., Queralto-Compañó, J.M., Ramon-Bauza, F. & Vernet, M. Utilization des valeurs de Reference. Document j, *Ann Biol Clin* 1982; 40: 697-708.
11. Breaudiere, J. P., Buret, J., Favre, R., Gueguen, R., PetitClerc, C., Sachs, C., Siest, G., Vernet, M. & Zender, R. Variations biologiques de examens de laboratoire. Comite de standardisation de la Societe Francaise de Biologie Clinique. Commission Valeurs de Reference. Document D, *Ann Biol Clin* 1979; 37: 229-239.
12. Dybkaer, R. & Solberg, H.E. (1987) Approved Recommendation on the Theory of Reference Values. Part 6. Presentation of Observed Values Related to Reference Values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 657-662.
13. Siest, G., Galteau, M.M., Schiele, F. & Henny, J. Examens de laboratoire et medicaments. Interferences analytiques et effets pharmacologique, *Exp Scient Francaise*, Paris. 1985.
14. Tryding, N. & Roos, K.-A. Drug Interferences and Drug Effects in Clinical Chemistry, 4th Edition, Apoteksbolaget, Stockholm. 1986.
15. Powers, D. M., Boyd, J.C., Glick, M.R., Kotschi, M.L., Letellier, G., Miller, W.G., Nealon, D.A. & Kotschi, Hartman, A. E. Interference Testing in Clinical Chemistry, 1986 NCCLS Document EP7-P, 6, No. 13.
16. Siest, G., Henny, J., Schiele, F. & Young, D.S. (eds.) Interpretation of Clinical Laboratory Tests, Biomedical Publications, 1985 Foster City, USA.