

Interferencias analíticas producidas por paracetamol

M.T. Casamajó Dalmau^a, F. Antoja Ribó^a y R. Galimany Solé^b

Resumen

Se ha estudiado la interferencia analítica de paracetamol en la valoración de diversos constituyentes, utilizando especímenes obtenidos de personas que declararon no tomar medicación.

En la primera fase de detección de la interferencia se procesaron muestras en las que se disolvió la cantidad de paracetamol necesaria para que su concentración final fuera la equivalente a la dosis letal 50.

No se encontró interferencia analítica en los métodos analíticos de los siguientes constituyentes: hemáties, hemoglobina y leucocitos (H6000 Technicon), protrombina (Coatrón F2 Boehringer Mannheim), hierro(II+III) (tripiridil-triazina), glucosa (hexoquinasa), urea (ureasa), creatinina (Jaffé cinético), proteína (biuret), aspartato aminotransferasa (IFCC), alanina aminotransferasa (IFCC), γ -glutamyltransferasa (3-carboxi-4-nitroanilida), fosfatasa alcalina (4-nitrofenilfosfato, DEA). Se halló interferencia analítica estadísticamente significativa en las determinaciones de plaquetas (H6000 Technicon), colesterol (CHOD-POD), urato (uricase), triglicérido (GPO-POD) y lactato deshidrogenasa (SFBC). Las determinaciones bioquímicas se practicaron en el analizador Ultralab-Aurora (Instituto Behring).

Con los métodos que presentaron interferencia en la primera fase, se practicó la cuantificación de la misma a concentraciones terapéutica y tóxica. Solamente se encontró interferencia significativa en los métodos analíticos de urato y colesterol. Los resultados obtenidos se representan gráficamente (interferogramas).

Summary

The analytical interferences produced by paracetamol on the assays of certain blood constituents have been studied using specimens obtained from subjects who did not take drugs before the blood collection. In a first part, in order to show the interference, the samples were processed with added paracetamol in a amount of the equivalent of lethal dose. Analytical interference was not detected on the following analytical methods: red blood cells, haemoglobin and white blood cells (H6000 Technicon), prothrombin (Coatrón F2 Boehringer Mannheim), iron(II+III) (tripirydil-triazine), glucose (hexokinase), urea (urease), creatininium (Jaffé kinetic method), protein (biuret), aspartate aminotransferase (IFCC), alanine aminotransferase (IFCC), γ -glutamyltransferase (3-carboxy-4-nitroanilide), alkaline phosphatase (4-nitrophenylphosphate, DEA). A statistical significant analytical interference was found on the assays of platelets (H6000 Technicon), cholesterol (CHOD-POD), urate (uricase), triglyceride (GPO-POD) and lactate dehydrogenase (SFBC). The biochemical assays were run on the Ultralab-Aurora analyser (Instituto Behring).

In a second part, the quantification of the interference was studied on those methods with a positive interference detected in the first part, using toxic and therapeutical doses of paracetamol. Only the assay methods of urate and cholesterol showed significant interferences. The obtained results are graphically expressed (interferograms).

Introducción

En ocasiones, se encuentran resultados de valoraciones analíticas cuya interpretación es difícil debido a diversas causas; una de ellas puede ser la existencia de interferencias producidas por la presencia en el espécimen de medicamentos ingeridos por el paciente. No se trata de un fenómeno inusual sino ampliamente descrito: existen bancos de datos que recogen abundante y variada información sobre alteraciones de resultados debidas a la

^a Servei d'Anàlisis Clíniques. Centre d'Assistència Primària «Dr. Robert». Plaça de la Medicina, s/n
08915 Badalona (Barcelona)

^b Servei d'Anàlisis Clíniques. Hospital «Germans Trias i Pujol». Carretera de Canyet, s/n
08915 Badalona (Barcelona)

Recibido 6/4/89
Aceptado 11/7/89

medicación^(1,2). La ingestión de fármacos es un factor de variación fisiológica y, en la producción de valores de referencia, los individuos bajo medicación deben constituir un grupo aparte o ser excluidos⁽³⁾.

El efecto de los medicamentos sobre las pruebas de laboratorio puede considerarse desde dos aspectos distintos: el puramente analítico y el biológico. En el primer caso se trata de una interferencia que el propio fármaco o sus metabolitos ejercen en una etapa cualquiera de la valoración analítica, por reacción química competitiva o interferencia espectral. El efecto biológico se produce como consecuencia de la acción terapéutica o tóxica de la sustancia y es, por tanto, un proceso fisiológico. Es evidente que para valorar el efecto biológico es necesario conocer previamente las interferencias analíticas que se pueden estudiar *in vitro* si se conoce bien el metabolismo del fármaco^(4,5).

En el presente trabajo se ha estudiado la interferencia analítica que produce el paracetamol en las valoraciones de los constituyentes sanguíneos más habitualmente solicitados. Este fármaco está presente en un gran número de especialidades farmacéuticas analgésicas y antipiréticas que se administran a pacientes de todas las edades. Su uso ha aumentado últimamente de forma muy considerable, lo que se explica por su buena tolerancia y reconocida eficacia. Por ser un medicamento que se dispensa sin receta, puede producirse un consumo incontrolado en los pacientes ambulatorios, previo a la obtención del espécimen.

Material y métodos

Especímenes

Sangre, mezcla de sueros y mezcla de plasmas obtenidos de personas que declararon no tomar ningún tipo de medicación en los tres días anteriores a la extracción.

Medicamento

Paracetamol (*N*-acetil-*p*-aminofenol) Acofarma.

Aparatos

- H6000 (Technicon)
- Coatron F2 (Boehringer Mannheim)
- Ultrolab-Aurora (Instituto Behring)

Reactivos

- Hierro AU407 (tripiridil-triazina) Instituto Behring
- Glucosa B107 (hexoquinasa) Knickerbocker
- Urea Dri-stat BUN Rate (ureasa) Beckman
- Creatinina AU405 (Jaffé cinético) Instituto Behring
- Proteínas totales AU409 (biuret) Instituto Behring
- Ácido úrico AU414 (uricasa) Instituto Behring
- Colesterol S-2012 (CHOD-POD) Spinreact
- Triglicérido AU400 (GPO-POD) Instituto Behring
- Triglicérido CCS 40012 (GPO-POD) Coulter
- Triglicérido (GPO-POD) Spinreact
- Triglicérido Peridocrom 701882 (GPO-POD) Boehringer Mannheim
- AST AU410 (IFCC) Instituto Behring

- ALT AU411 (IFCC) Instituto Behring
- Fosfatasa alcalina OURN30 (4-nitrofenilfosfato, DEA) Instituto Behring
- Gamma-glutamyl-transferasa 14057 (3-carboxi-4-nitroanilida) Spinreact
- LDH E541 (SFBC) Knickerbocker
- Amilasa Testomar SVU07 (blocked PNP-G7) Instituto Behring

Procedimiento

El estudio se efectuó en dos fases:

1. Detección de la interferencia.

Se prepararon cinco mezclas de sueros, cuatro mezclas de plasmas y cinco muestras de sangres distintas, todas ellas con constituyentes a diferentes concentraciones. Las mezclas de sueros se utilizaron para las determinaciones bioquímicas, las mezclas de plasma en las determinaciones de coagulación y las muestras de sangre en los recuentos celulares. En una parte de cada una de ellas se disolvió directamente la cantidad de paracetamol necesaria para que su concentración final fuera la equivalente a la dosis letal 50, calculada para una masa corporal de 60 kg y un volumen total sanguíneo de cinco litros. La concentración utilizada fue de 26,8 mmol/L (4,06 g/L)⁽⁶⁾. No se adicionó medicamento a la otra parte, que se utilizó como testigo.

Las muestras que contenían paracetamol y sus correspondientes testigos se procesaron en las mismas series analíticas, en las que se tuvo en cuenta la posible contaminación debida al instrumento. Se efectuaron las determinaciones de los constituyentes más habituales. La determinación de triglicérido se llevó a cabo utilizando cuatro equipos de reactivos de composición similar pero de diferente fabricante.

Para cada constituyente analizado se obtuvieron cinco resultados de la muestra con paracetamol y otros cinco de la muestra sin paracetamol. Para ambos grupos de resultados se calculó la media, la desviación estándar y la variancia, así como el coeficiente de correlación y la recta de regresión. Se verificó la distribución gaussiana de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se efectuó la comparación de medias mediante la prueba *t* de Student⁽⁷⁾.

2. Cuantificación de la interferencia.

A partir de una única mezcla de sueros se prepararon cinco alícuotas en las que se disolvió paracetamol en concentraciones decrecientes, procurando que dos de ellas se encontraran dentro de la concentración terapéutica. Ingerido por vía oral, el paracetamol se absorbe rápidamente, sobre todo a nivel del intestino grueso. A los 45 minutos después de la absorción de 6,6 mmol (1,0 g) de paracetamol, se encuentra probablemente la concentración sanguínea máxima, cuya media es 105 μ mol/L (16 mg/L)⁽⁸⁾, por lo que el intervalo terapéutico se establece entre 66 y 132 μ mol (10 y 20 mg/L). En todas las alícuotas se efectuó la determinación de los constituyentes cuyo método había presentado interferencia en la primera fase. Se obtuvieron cinco resultados cuyas medias se compararon con los de la alícuota testigo, mediante la prueba *t* de Student, previa verificación de la distribución gaussiana de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Tabla I

Detección de la interferencia producida por paracetamol a la concentración de 26,8 mmol/L (4,06 g/L) en las determinaciones de distintos constituyentes

Constituyente	Grado de significación (NS = no significativo)	$y = bx + a$	
		(y: con paracetamol) (x: sin paracetamol)	
		<i>b</i>	<i>a</i>
Hemáties	NS		
Hemoglobina	NS		
Leucocitos	NS		
Plaquetas	$P < 0,01$	0,89	10,38
Protrombina	NS		
Hierro(II+III)	NS		
Glucosa	NS		
Urea	NS		
Creatinino	NS		
Proteína	NS		
Urato	$P < 0,005$	0,92	-3,02
Colesterol	$P < 0,005$	0,95	-0,03
Triglicérido	$P < 0,001$	0,98	-0,13
Aspartato aminotransferasa	NS		
Alanina aminotransferasa	NS		
γ -Glutamilttransferasa	NS		
Fosfatasa alcalina	NS		
Lactato deshidrogenasa	$P < 0,001$	1,01	-37,23
α -Amilasa	NS		

Tabla II

Detección de la interferencia producida por paracetamol a la concentración de 26,8 mmol/L (4,06 g/L) en la determinación triglicérido por cuatro equipos distintos de reactivos

Constituyente	Reactivo	Grado de significación	$y = bx + a$	
			(y: con paracetamol) (x: sin paracetamol)	
			<i>b</i>	<i>a</i>
Triglicérido	(1) I. Behring	$P < 0,001$	0,98	0,13
	(2) Coulter	$P < 0,001$	0,82	0,16
	(3) Boehringer M.	$P < 0,005$	0,89	0,04
	(4) Spinreact	$P < 0,005$	0,94	0,01

Resultados

Detección de la interferencia

En la tabla I se presentan los resultados hallados en la primera fase, en la que se utilizó una concentración de 26,8 mmol/L (4,06 g/L) de paracetamol. Se ha encontrado interferencia analítica producida por paracetamol en las siguientes determinaciones: plaquetas (Technicon H6000), urato (uricasa en Ultrolab-Aurora), colesterol (CHOD-POD en Ultrolab-Aurora), triglicérido (GPO-POD en Ultrolab-Aurora) y lactato deshidrogenasa (SFBC en Ultrolab-Aurora).

Para el método analítico del triglicérido, el estudio se repitió utilizando cuatro equipos de reactivos de compo-

sición similar pero de diferentes fabricantes, hallándose interferencia en todos ellos. Los resultados pueden verse en la tabla II.

Cuantificación

En la cuantificación de las interferencias detectadas en la primera fase solamente se ha encontrado interferencia estadísticamente significativa, a concentraciones terapéutica y tóxica, en los métodos analíticos de urato y colesterol. Se han calculado los cocientes entre las concentraciones halladas de constituyente con y sin sustancia interferente para cada concentración de la misma. Con los datos obtenidos se han trazado los respectivos interferogramas⁽⁹⁾, que se presentan en las figuras 1 y 2.

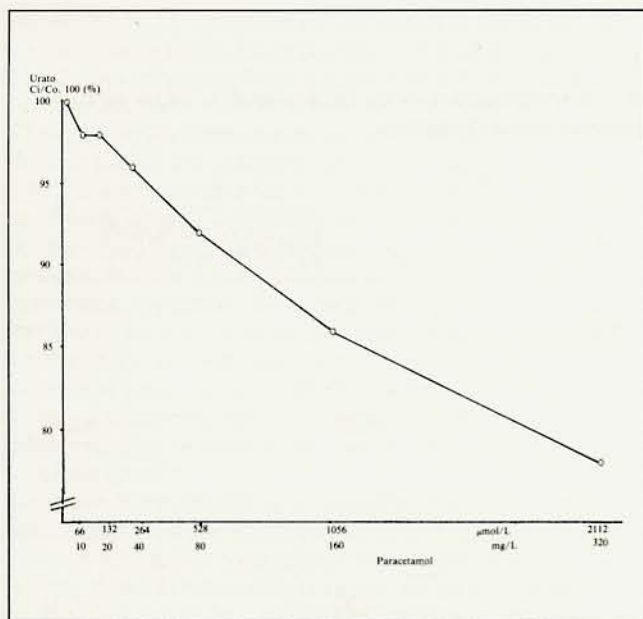


Figura 1. Interferograma del paracetamol para el método analítico de urato

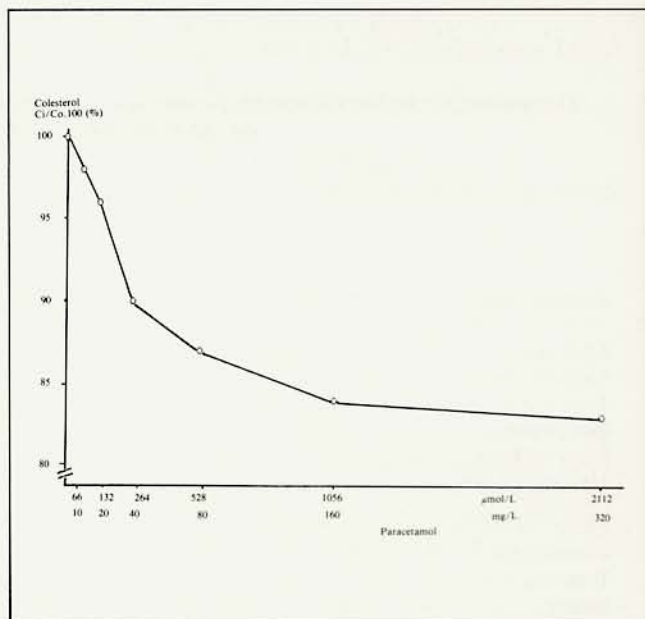


Figura 2. Interferograma del paracetamol para el método analítico de colesterol

Discusión

Para varios autores^(10,11,12) el paracetamol, a una concentración de 0,66 a 9,90 mmol/L (0,1 a 1,5 g/L), no produce ninguna interferencia en la valoración de triglicérido, cuando se emplea un método enzimático con lectura en la zona ultravioleta del espectro. Nosotros, al utilizar métodos colorimétricos que usan peroxidasa (EC 1.11.1.7) acoplada, la hemos detectado para una concentración de 26,8 mmol/L (4,06 g/L), muy superior al intervalo terapéutico de este fármaco.

En la valoración de urato, los métodos que conjugan la urato oxidasa (EC 1.7.3.3) y la peroxidasa utilizan el peróxido de hidrógeno para oxidar un cromógeno bajo la acción de la peroxidasa. Durante esta segunda etapa, los compuestos reductores interfieren con el urato consumiendo el peróxido de hidrógeno. La interferencia que nosotros detectamos es por defecto. Resultados similares los encontraron Fossati y col.⁽¹³⁾ con este mismo fármaco.

Del mismo modo, en la valoración de colesterol por método enzimático, las sustancias reductoras son susceptibles de actuar en la última etapa de la reacción, produciendo una interferencia por defecto, cuya amplitud varía según la naturaleza de los derivados fenoles utilizados. En la literatura consultada no está descrita la interferencia del paracetamol sobre este método analítico, aunque sí se ha observado para componentes reductores como el ascorbato^(10,14).

Bibliografía

1. Tryding N, Lindblad CG. Drug interference and effects in Clinical Chemistry 3rd. Ed. Estocolmo: Apoteksbolaget, 1984.
2. Siest G, Galteau MM, Schielle F, Henny J. Médicaments et examens de laboratoire. Clin Chem Newsletter 1984; 4: 159-164.

3. Sociedad Española de Química Clínica. Variaciones analíticas y extra-analíticas en la producción de los valores de referencia. Quím Clin 1984; 3: 43-49.
4. International Federation of Clinical Chemistry. Drug Interferences and Drug Effects in Clinical Chemistry. Part I: The basic concepts. J Clin Chem Clin Biochem 1984; 22: 271-274.
5. International Federation of Clinical Chemistry. Drug Interferences and Drug Effects in Clinical Chemistry. Part II: Guidelines for Evaluation of Analytical Interferences. J Clin Chem Clin Biochem 1984; 22: 275-279.
6. Anónimo. The Merck Index. 10 ed. Rahway: Merck & Co. publ., 1983.
7. Galimany R, Galli A. Analytical Interferences. Definition of a protocol. En: Kaiser E, Gabl M, Müller M, Bayer M, dirs. XI International Congress of Clinical Chemistry. Berlin, 1982; 795-802.
8. Lechat P. Revue Générale: Le Paracétamol. Thérapie 1978; 33: 551.
9. Glick MR, Ryder KR, Hooker RP. "Interferograms" designed to depict the influence of interfering substances on many clinical chemistry instruments (Abstract). Clin Chem 1983; 29: 1208.
10. Grosset J. Etude des interférences analytiques et des effets pharmacologiques de médicaments sur les examens de laboratoire. Thèse 3ème cicl. Biochimie Pharmacologique. Nancy, 1983.
11. Panek E, Young DS, Bente J. Analytical interferences of drugs in Clinical Chemistry. Am J Med Technol 1978; 44: 217.
12. Vinet B, Letellier G. The in vitro effect of drugs on biochemical parameters determined by SMAC system. Clin Biochem 1977; 10: 47.
13. Fossati P, Prencipe L, Berti G. Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzene sulfonic acid/4-amino-phenazone chromogenic system in direct enzymatic assay of uric acid in serum and urine. Clin Chem 1980; 26: 227.
14. Delattre J, Bastide P. Effects of drugs on total serum cholesterol. En "Drug effects on laboratory tests results". Siest G, dir. The Hague: Martinus Nijhoff, 1980: 91.