

10524  
28



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA. REVISION  
BIBLIOHEMEROGRAFICA DE LAS REACCIONES ADVERSAS  
DE MEDICAMENTOS QUE ALTERAN PRUEBAS CLINICAS DE  
LABORATORIO DE FUNCIONAMIENTO RENAL, HEPATICO  
Y CARDIACO.

## TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A :**

**VICENTE GREGOR GALICIA**

ASESOR: M. en F. C. BEATRIZ DE JESUS MAYA MONROY

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN**

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mija  
Jefe del Departamento de Exáme  
Profesionales de la FES Cuauti

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacía Hospitalaria y Comunitaria. Revisión Bibliohemerográfica

de las reacciones adversas de medicamentos que alteran pruebas

clínicas de laboratorio de funcionamiento renal, hepático y

cardiaco.

que presenta el pasante: Vicente Gregor Galicia

con número de cuenta: 8232013-3 para obtener el título de :

Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 7 de marzo de 2003.

MODULO

PROFESOR

FIRMA

I

M. en F.C. Beatriz de Jesus Maya Monroy

II

M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

III

M. en F.C. Ricardo Oropeza Cornejo

B

**A DIOS**

Por darme la vida y permitirme  
Llegar a este gran momento.

**A MI HIJO**

**LUIS FERNANDO GREGOR GALLEGOS**  
Gracias por toda la ternura y admiración  
que me tienes.

**A MI MADRE**

**JUANA GALICIA GALICIA**  
Gracias por tu entrega  
en los primeros años de  
mi vida y por tu apoyo  
en mis grandes momentos.

**A MI ESPOSA**

**MARISA CLAUDIA GALLEGOS REYES**  
Gracias por el gran amor que me tienes  
y tu incondicional ayuda en mi realización  
como persona.

**A MIS HERMANOS**

**JAVIER, ELVIA, HILDA, EDGARDO, MARIA  
IRENE, ANTONIO, CARLOS Y PAOLA.**  
Gracias por ser parte de mi formación.

**A MI ASESORA**

**M. en F. C. Beatriz de Jesús Maya Monroy**

**Por su tiempo para la revisión de mi trabajo**

**Gracias**

**A LA PROFESORA:**

**M. en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza**

**Por su valiosa ayuda en la realización de este trabajo.**

**A LOS PROFESORES:**

**Ricardo Oropeza Cornejo.**

**Cecilia Hernández Barba.**

## ÍNDICE.

	Pág.
INDICE DE TABLAS.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
OBJETIVOS.....	9
INTRODUCCIÓN.....	10
<b>GENERALIDADES.....</b>	<b>12</b>
1.1 Responsabilidades del farmacéutico.....	13
1.2 Las reacciones adversas y su efecto sobre las pruebas clínicas.....	15
1.2.1 Reacciones adversas tipo A.....	16
1.2.2 Reacciones adversas tipo B.....	17
1.2.3 Efecto de las reacciones adversas sobre las pruebas clínicas.....	18
1.3 Funcionamiento renal.....	19
1.4 Funcionamiento cardíaco.....	21
1.5 Funcionamiento hepático.....	23
<b>DESARROLLO.....</b>	<b>26</b>
2.1 Pruebas clínicas de funcionamiento renal.....	27
2.1.1 Examen general de orina.....	29
2.1.2 Urea.....	30
2.1.3 Creatinina.....	32
2.1.4 Proteínas en orina.....	34
2.2 Pruebas clínicas de funcionamiento cardíaco.....	37
2.2.1 Creatina cinasa.....	37
2.2.2 Lactato deshidrogenasa.....	40
2.3 Pruebas clínicas de funcionamiento hepático.....	41
2.3.1 Bilirrubina.....	43
2.3.2 Aspartato aminotransferasa.....	45
2.3.3 Alanina aminotransferasa.....	47
2.4 Reacciones adversas de medicamentos que alteran pruebas clínicas de laboratorio.....	48
2.4.1 Reacciones adversas en los procesos biológicos.....	53
2.4.2 Reacciones adversas en los procedimientos analíticos.....	54
2.4.3 Mecanismos de algunos fármacos que alteran pruebas clínicas de laboratorio en los procesos biológicos.....	58
2.4.4 Mecanismos de algunos fármacos que alteran pruebas clínicas de laboratorio en los procedimientos analíticos.....	62
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>69</b>
3.1 Lista de fármacos que han observado reacciones adversas que alteran pruebas clínicas de laboratorio renales, hepáticas y cardíacas.....	70

3.1.1	Acetaminofén.....	70
3.1.2	Acetazolamida.....	71
3.1.3	Acetilsalicílico, ácido.....	71
3.1.4	Aciclovir.....	71
3.1.5	Alopurinol.....	72
3.1.6	Alprazolam.....	73
3.1.7	Amikacina.....	74
3.1.8	Amoxicilina.....	74
3.1.9	Anabólicos (esteroides).....	75
3.1.10	Anfetamina.....	75
3.1.11	Anfotericina B.....	76
3.1.12	Anticoagulantes.....	76
3.1.13	Anticonceptivos orales.....	77
3.1.14	Anticonvulsivantes.....	77
3.1.15	Ascórbico, ácido.....	78
3.1.16	Atenolol.....	79
3.1.17	Captopril.....	79
3.1.18	Carbamazepina.....	80
3.1.19	Cefalotina.....	80
3.1.20	Cefotaxima.....	81
3.1.21	Ciclosporina.....	81
3.1.22	Cimetidina.....	82
3.1.23	Ciprofloxacina.....	83
3.1.24	Clorpromacina.....	83
3.1.25	Clortalidona.....	83
3.1.26	Clozapina.....	84
3.1.27	Colestiramina.....	84
3.1.28	Diazóxido.....	85
3.1.29	Diclofenaco.....	85
3.1.30	Diflunisal.....	86
3.1.31	Diltiazem.....	87
3.1.32	Dipirona.....	88
3.1.33	Enalapril.....	89
3.1.34	Enflurano.....	89
3.1.35	Efedrina.....	90
3.1.36	Eritromicina.....	90
3.1.37	Etodolaco.....	91
3.1.38	Fenazopiridina.....	91
3.1.39	Fenilbutazona.....	92
3.1.40	Fenitoína.....	92
3.1.41	Fenotiacina.....	92
3.1.42	Ferroso, sulfato.....	93
3.1.43	Fluorouracilo.....	93

3.1.44	Fluvastatina.....	94
3.1.45	Furosemida.....	94
3.1.46	Gentamicina.....	95
3.1.47	Guayacol.....	96
3.1.48	Haloperidol.....	96
3.1.49	Heparina.....	97
3.1.50	Hidrocloreotinizida.....	97
3.1.51	Hidroxiurea.....	98
3.1.52	Ibuprofeno.....	98
3.1.53	Ifosfamida.....	99
3.1.54	Indinavir.....	100
3.1.55	Indometacina.....	100
3.1.56	Inositol.....	101
3.1.57	Insulina.....	101
3.1.58	Isoniacida.....	101
3.1.59	Isoproterenol.....	102
3.1.60	Isotretinoína.....	102
3.1.61	Ketamina.....	103
3.1.62	Lamotrigina.....	103
3.1.63	Lansoprazol.....	103
3.1.64	Levodopa.....	104
3.1.65	Levotiroxina.....	105
3.1.66	Lidocaina.....	106
3.1.67	Litio.....	106
3.1.68	Losartan.....	106
3.1.69	Lovastatina.....	107
3.1.70	Medroxiprogesterona.....	108
3.1.71	Metenamína.....	109
3.1.72	Metotrexato.....	109
3.1.73	Metildopa.....	110
3.1.74	Metoprolol.....	111
3.1.75	Metronidazol.....	111
3.1.76	Morfina.....	112
3.1.77	Nalidixico, ácido.....	113
3.1.78	Naproxen.....	113
3.1.79	Nicotínico, ácido (niacina).....	113
3.1.80	Nifedipina.....	114
3.1.81	Nitrofurantoina.....	115
3.1.82	Norfefrina.....	116
3.1.83	Norfloxacina.....	116
3.1.84	Ofloxacina.....	117
3.1.85	Olanzapina.....	118
3.1.86	Omeprazol.....	118



3.1.87 Oxaprocina.....	118
3.1.88 Penicilamina.....	119
3.1.89 Penicilina.....	119
3.1.90 Pindolol.....	120
3.1.91 Piperacilina.....	121
3.1.92 Piroxicam.....	121
3.1.93 Pravastatina.....	122
3.1.94 Praziquantel.....	122
3.1.95 Prazosina.....	123
3.1.96 Prednisona.....	123
3.1.97 Progesterona.....	123
3.1.98 Propranolol.....	124
3.1.99 Quinidina.....	125
3.1.100 Ranitidina.....	125
3.1.101 Rifampicina.....	125
3.1.102 Simvastatina.....	126
3.1.103 Sulfametoxazol (con trimetoprim).....	127
3.1.104 Sulindac.....	128
3.1.105 Teofilina.....	128
3.1.106 Tetraciclina.....	129
3.1.107 Tiopental.....	129
3.1.108 Triazolam.....	130
3.1.109 Troglitazona.....	130
3.1.110 Verapamilo.....	131
3.1.111 Vitamina D.....	131
3.1.112 Vitamina K.....	132
3.1.113 Warfarina.....	132
DISCUSIÓN.....	133
CONCLUSIONES.....	138
BIBLIOGRAFIA.....	140

## INDICE DE TABLAS.

<b>Tabla.</b>	<b>Pág.</b>
1-2-1	Clasificación de reacciones adversas según Rawlins.....16
1-5-1	Principales funciones del hígado.....24
2-3-1	Pruebas de laboratorio empleadas para determinar la función Hepática.....42
2-3-1-1	Significado clínico de la bilirrubina según Fischbach.....44
2-4-1	Reacciones adversas comunes de los medicamentos en pruebas clínicas de laboratorio de los órganos investigados.....50
2-4-4-1	Lista de fármacos recomendados para estudios de interferencia in vitro en métodos de química clínica usando suero o plasma como muestra.....63
2-4-4-2	Lista de fármacos recomendados para estudios de interferencia in vitro en métodos de química clínica usando orina como muestra.....64
2-4-4-3	Analitos y métodos usados para observar interferencia de fármacos en suero.....65
2-4-4-4	Analitos y métodos usados para observar interferencia de fármacos en orina.....65

## LISTA DE ABREVIATURAS.

ADP	Adenina difosfato.
AINES	Antiinflamatorios no esteroides.
AK	Adenilato ciclasa.
ALT	Alanina aminotransferasa.
AMP	Monofosfato de adenosina.
AMP <sub>c</sub>	Monofosfato de adenosina cíclico.
AST	Aspartato aminotransferasa.
ATP	Trifosfato de adenosina.
AV	Auriculoventricular.
CK	Creatina cinasa.
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono.
CoA	Coenzima A.
CPK	Creatina fosfocinasa.
dL	Decilitro.
DNA	Ácido desoxirribonucleico.
EPOC	Efisema pulmonar obstructivo crónico.
2,4-DNHF	2,4-Dinitrofenilhidrazina.
g	Gramo.
G-6-PD	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
HMG-CoA	3-Hidroxi-3-metilglutaril coenzima A.
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
IFCC	Federación Internacional de Química Clínica.
IgG	Inmunoglobulina G.
IgM	Inmunoglobulina M.
L	Litro.
LD	Lactato deshidrogenasa.
LEC	Líquido extracelular.
MDH	Malato deshidrogenasa.
mg/dL	Miligramo/decilitro.
ml/s	Mililitro/segundo.
mm de Hg	Milímetro de mercurio.
mmol/L	milimol/litro.
mosm	Miliosmoles.
ms	Milisegundos.
NAD	Dinucleótido de nicotinamida y adenina (forma oxidada).
NADH	Dinucleótido de nicotinamida y adenina (forma reducida).
NADP	Fosfodinucleótido de nicotinamida y adenina (forma oxidada).
NADPH	Fosfodinucleótido de nicotinamida y adenina (forma reducida).
nm	Nanómetros.

<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>pH</b>	Concentración de iones hidrógeno.
<b>RAM</b>	Reacciones adversas de medicamentos.
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico.
<b>RSN</b>	Ritmo sinusal normal.
<b>SA</b>	Sinoauricular.
<b>TXA</b>	Tromboxano A.
<b>UDPGA</b>	Ácido uridinodifosfoglucurónico.
<b>U/L</b>	Unidades por litro.
<b>VFG</b>	Velocidad de filtración glomerular.
<b>YG</b>	Yuxtaglomerular.

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo general:**

Realizar una investigación de las reacciones adversas de medicamentos que alteren pruebas clínicas laboratorio renales, hepáticas y cardíacas mediante consulta bibliohemerográfica; para ayudar a interpretar de manera correcta dichas pruebas y reducir el error en las determinaciones estableciendo un buen criterio clínico en beneficio del paciente.

### **Objetivos particulares:**

1. -Identificar la terapia farmacológica de uso común en el tratamiento de las diversas patologías asociadas al riñón, hígado y corazón; para comprender las reacciones adversas que se producen en la realización de pruebas clínicas de laboratorio.
- 2.-Conocer de manera general el funcionamiento del riñón, hígado y corazón; con el fin de comprender los mecanismos de alteración de los medicamentos que tienen efecto sobre las pruebas clínicas de estos.
- 3.-Describir las pruebas clínicas de laboratorio de rutina más comunes del riñón, hígado y corazón para determinar su estado funcional y del paciente.
- 4.-Conocer las alteraciones específicas que producen los medicamentos en las pruebas clínicas renales, hepáticas y cardíacas; con la intención de evitar los errores causados por los tratamientos farmacológicos sobre las pruebas clínicas.
- 5.-Destacar el riesgo de las reacciones adversas de los medicamentos para: evitar la automedicación y tener una base de apoyo a la buena prescripción médica.

## INTRODUCCIÓN.

Las reacciones adversas de los medicamentos como efectos colaterales indeseables, tienen una gran importancia en la alteración de pruebas clínicas de laboratorio. En general, no hay medicamento que no presente reacciones adversas, por tanto deben considerarse en la terapéutica como riesgo-beneficio para el paciente.

En el presente trabajo se realiza una investigación bibliohemerográfica de las reacciones adversas de medicamentos que alteran pruebas clínicas de laboratorio renales, hepáticas y cardíacas, y como ejemplos de mecanismos de alteración, se dan algunos fármacos que alteran pruebas clínicas de estos órganos.

El trabajo en sí, es una revisión bibliográfica y hemerográfica de las investigaciones más actuales posibles de las alteraciones que producen los medicamentos y que afectan las determinaciones clínicas de los órganos mencionados anteriormente. Dichos mecanismos pueden presentar problemas clínicos muy serios a partir de la interpretación de los resultados de las determinaciones, pues se pueden dar falsos positivos o falsos negativos así como errores en los valores de algunos analitos y por ende errores en el manejo del paciente.

No solamente los fármacos (principio activo) de los medicamentos pueden alterar las pruebas clínicas, sino también los componentes de la formulación por sus características químicas, físicas y farmacológicas. De esta manera, los medicamentos presentan dos formas de alterar las pruebas clínicas de laboratorio: reacciones adversas en los procesos biológicos y reacciones adversas en los procedimientos analíticos.

A principios de los años 70s, la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) realizó estudios sobre el tema, sin embargo la comisión desapareció en 1979 y desde entonces estos estudios han sido escasos, solo se han realizado en los Estados Unidos y Europa. Por esta razón, la investigación de este trabajo no presenta todos los mecanismos de acción como se quisiera; sin embargo el tema es muy importante por las repercusiones que trae consigo para el paciente.

Por otra parte, se describe de manera general la fisiología de los órganos presentados para que pueda haber un mejor entendimiento sobre los mecanismos que afectan a las pruebas clínicas. También de manera general, se presentan las pruebas clínicas de rutina más comunes de funcionamiento de los órganos debido a que son las más utilizadas por los pacientes y los médicos en general, y las que pueden ser alteradas más frecuentemente por los medicamentos que se administran. Los farmacéuticos deben conocer entonces, las reacciones adversas de los medicamentos, como profesionales de la salud, como parte de un equipo multidisciplinario y como responsables además, de la ejecución e interpretación de las determinaciones clínicas.

De esta manera se pretende dejar de manifiesto en este trabajo que los medicamentos no deben administrarse cuando se realizan pruebas clínicas de laboratorio o en su caso cuando su administración es crónica, deben tomarse en cuenta las reacciones adversas que pueden producir sobre las pruebas clínicas. Además deben administrarse con responsabilidad y solo bajo indicación médica, evitando así, la automedicación y la alteración de la prescripción del médico con el apoyo del farmacéutico; para la mejor atención al paciente.

# GENERALIDADES



## **1.1 Responsabilidades del farmacéutico.**

En esta era de tecnología avanzada, la atención a la salud incluye distintas disciplinas y especialidades. Por tanto, el farmacéutico encargado debe de conocer áreas que no sean su especialidad. El farmacéutico debe conocer el área del laboratorio clínico; básicamente las pruebas de laboratorio constituyen herramientas para obtener más información sobre el paciente; no son terapéuticas por sí mismas, sin embargo si se combinan con una historia clínica minuciosa y su exploración física completa, confirman un diagnóstico o propician información útil sobre el estado del paciente y la respuesta al tratamiento que es difícil detectar a partir de la historia clínica o exploración física.

El farmacéutico debe conocer las frecuencias y tipos de efectos indeseables causados por cada medicamento y en particular el que prescribe el médico y que se dispensa en el momento, ayuda a detectar los efectos adversos que presenten los medicamentos administrados y puede ofrecer alguna alternativa de prescripción. El farmacéutico debe asegurar la eficacia terapéutica del medicamento mediante un control de calidad estricto, así como ayudar a pacientes hospitalizados (durante y después de su estancia en el hospital) y ambulatorios a comprender como seguir las instrucciones para tomar sus medicamentos.

Una tarea fundamental del farmacéutico y que es precisamente el interés de esta investigación, es conocer las reacciones adversas de los medicamentos que alteran las pruebas clínicas de los diferentes órganos y sistemas humanos por la gran importancia que significa la interpretación correcta de los resultados, no solo en la terapéutica, sino en el diagnóstico o seguimiento de enfermedad del paciente.

El diagnóstico exacto de la enfermedad y la determinación de un régimen terapéutico suelen basarse en los análisis de laboratorio de sangre, orina, heces, secreciones gástricas o líquido cefalorraquídeo y otros líquidos corporales. La práctica médica moderna tiende a confiar cada vez más en los resultados de laboratorio como medidas determinantes de estados patológicos y normales.

El farmacéutico debe familiarizarse con los principios básicos que implican la recolección de muestras, análisis y significado diagnóstico de los diversos parámetros clínicos. El papel del farmacéutico en la salud de los pacientes necesita comprensión de la metodología y valor de diagnóstico de los procedimientos del laboratorio clínico. La influencia de los medicamentos sobre estos parámetros debe considerarse tanto en la situación clínica común como en la que existe abuso de los medicamentos.

Una de las responsabilidades importantes del farmacéutico es promover la actualización permanente del equipo de salud sobre las investigaciones de medicamentos que permita la mejor utilización de estos.

Para que el paciente colabore cuando es valorado, es necesario tener reglamentos sobre la atención del enfermo y del ejercicio profesional. Los reglamentos de la atención establecen requerimientos mínimos en el ejercicio profesional y la atención de los pacientes, para protegerlos contra una atención de mala calidad. Así, existen principios que gobiernan y guían las responsabilidades del personal encargado.

La atención del enfermo no solo incluye al paciente, sino a las personas que lo rodean y que tienen interés en su salud.

Para el profesional en las prácticas de la salud es necesario trabajar dentro de un marco de diversidad cultural, por lo que la interacción y dirección de los pacientes constituye una dificultad si no se conoce la formación cultural del paciente sobre la salud y la enfermedad que padece.

Para aumentar su eficiencia, el farmacéutico debe adoptar una actitud adecuada en sus conductas de cuidado y comunicación con el paciente.

Una parte importante del ejercicio profesional consiste en preparar a los pacientes para las pruebas diagnósticas o tratamientos terapéuticos (farmacológicos y no farmacológicos) y posteriormente vigilarlos. Esta atención continúa incluso después de la muerte del paciente, en el trato a los familiares para tratar temas sobre la autopsia y otros estudios. El farmacéutico debe adquirir experiencia para conducir a los pacientes y sus familiares en la toma acertada de decisiones, y

diseñar planes de atención, que incluyen la modificación de sus actividades diarias para cumplir adecuadamente con los requerimientos de su estudio o tratamiento.

## **1.2 Las reacciones adversas y su efecto sobre las pruebas clínicas de laboratorio.**

Las reacciones adversas de los medicamentos según la OMS, es todo efecto no intentado o no deseado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, prevención o profilaxis. Las reacciones adversas de los medicamentos pueden producirse por diferentes causas como alergias, intolerancia, idiosincrasia o interacciones adversas entre medicamentos, por lo que es importante conocer su causa.

En los extremos de la vida del ser humano, infancia y ancianidad y en pacientes inmunodeprimidos hay que guardar una serie de normas básicas para una correcta dosificación de los medicamentos a fin de reducir la incidencia de reacciones adversas.

Los pacientes más que los médicos, desconocen las limitaciones existentes para la evaluación premercado de los medicamentos en cuanto a sus riesgos y han demostrado una confianza excesiva en la seguridad de estos, no justificada, haciendo automedicación y aumentando los riesgos de reacciones adversas sobre el paciente en general, y sobre las pruebas clínicas que se realiza, en particular.

También existe el peligro de que al atribuir una importancia exagerada a las reacciones adversas de los medicamentos, se pierda de vista un aspecto muy importante en la terapéutica; la relación riesgo-beneficio. Al considerar esta relación es imposible establecer el valor de un medicamento. No podrá encontrarse un método aplicable a la cuantificación de la utilidad de un medicamento hasta que puedan determinarse los índices de eficacia prevista del mismo, el estado de salud, longevidad y calidad de vida.

**Tabla 1-2-1. Clasificación de reacciones adversas según Rawlins.**

<p><b>1.-Tipo A o previsibles:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• En relación con el mecanismo de acción del medicamento; es decir, la etiopatogenia conocida, ya que es de esperar su presencia en cada individuo tratado, al administrar una dosis suficiente para que se manifiesten los efectos farmacológicos del medicamento.</li><li>• Generalmente predecible.</li><li>• De frecuencia relativamente alta.</li><li>• Suelen ser leves.</li><li>• Habitualmente dependientes de la dosis.</li></ul>
<p><b>2.-Tipo B o imprevisibles:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• De mecanismo desconocido.</li><li>• No se pueden predecir.</li><li>• De baja incidencia.</li><li>• En su mayoría muy graves.</li><li>• Generalmente no dependientes de la dosis.</li></ul>

### **1.2.1 Reacciones adversas tipo A.**

1.-Reacciones adversas por efecto farmacológico del medicamento. La propia actividad farmacológica de la molécula es responsable de esta reacción y su efecto es:

1.-El mismo por el que se emplea el medicamento. (p. ej. Diarrea provocada por un laxante).

2.-Otro distinto al buscado por el medicamento:

- a. Efecto colateral: producido con dosis habituales de medicamento y no deseado en un momento dado (p. Ej. Somnolencia por algunos antihistamínicos no selectivos).
- b. Efectos secundarios o indirectos; aunque no deseados, son consecuencia de la acción farmacológica de medicamento (p. Ej. La aparición de taquicardia y cefalea tras administrar adrenalina en una crisis de asma).

II.-Reacciones adversas dependientes de un efecto tóxico. Dicha acción tóxica puede desempeñarla el medicamento o sus metabolitos, y depende de dos factores:

1.-Sobredosificación:

- a. Absoluta: exceso de dosis (p. Ej. aminoglucósidos en la insuficiencia renal).
- b. Relativa: dosis correcta que se administra a sujetos hipersensibles (p. ej. sordera por estreptomycin) o con algún proceso patológico (p. ej. aminoglucósidos en la insuficiencia renal).

2.-Deterioro de alguna función orgánica (p. ej. la filtración glomerular se reduce en un 30% a partir de los 65 años).

**1.2.2 Reacciones adversas tipo B.**

1.-Reacciones adversas por idiosincrasia del enfermo. Es una respuesta anormal sin relación con la dosis y cualitativamente diferente de los efectos farmacológicos que caracterizan al medicamento, sin que medie ningún mecanismo inmunológico, y en general obedece a un condicionamiento genético.

1.-Debido a una alteración del metabolismo del medicamento en el organismo; aumento de toxicidad por fallo en la degradación y/o excreción de un fármaco, por condicionamiento genético.

- a. Interferencia en la actividad enzimática.
- b. Deficiencias enzimáticas.

2.-Debidas a una respuesta alterada del organismo (intolerancia o hiperergia), que produce una reacción anormal en intensidad con una dosis mínima del medicamento, y que en ocasiones esta condicionada por una enfermedad interviniente.

II.-Reacciones adversas por mecanismos inmunológicos.

1.-Reacción tipo I: Inmediata o anafiláctica. Este tipo de reacción esta mediada habitualmente por la inmunoglobulina E, fabricada en el organismo en cantidades elevadas tras una primera exposición a un alérgeno. Ejemplos de las reacciones de hipersensibilidad tipo I son las urticarias agudas, las rinoconjuntivitis alérgicas y el asma extrínseco; la más grave, y a veces letal, es el shock anafiláctico.

2.-Reacción tipo II: Hipersensibilidad citolítica o citotóxica. Se desencadena al dirigirse los anticuerpos específicos circulantes contra antígenos presentes en las membranas celulares, que a su vez pueden ser constituyentes de estas o pueden haberse formado en respuesta a una infección vírica o una neoplasia.; también es posible que los anticuerpos se dirijan contra antígenos exógenos depositados sobre las membranas celulares, como en el caso de los medicamentos o sus metabolitos producidos.

3.-Reacción tipo III: Por inmunocomplejos. El antígeno y el anticuerpo( IgG o IgM) forman un complejo antígeno-anticuerpo por precipitación en la sangre, capaz de activar el sistema del complemento a nivel hístico. Se liberaran anafilotoxinas, responsables de un aumento de la permeabilidad capilar, que a su vez facilita el paso de los inmunocomplejos a través de la pared vascular, así como la quimiotaxis de neutrófilos, que al fagocitar el inmunocomplejo liberan enzimas lisosómicas con acción proteolítica y formadoras de quininas, ambas responsables de daño en los tejidos.

4.-Reacción tipo IV: Celular. El hapteno o semiantígeno se unirá a una proteína cutánea para constituir un antígeno completo, que a su vez interactuará con una célula presentadora epidérmica (célula de Langerhans), que le presenta al linfocito T para convertir a este en célula diana sensibilizada; el linfocito una vez establecido el contacto con el antígeno, se transforma y se divide. En un nuevo contacto se liberarán sustancias solubles del linfocito activado (linfoquinas), que serán los principales mediadores de la reacción al inducir la proliferación de los linfocitos T frente al antígeno en cuestión, ya que atraen linfocitos no sensibilizados y también los transforman para formar más linfoquinas responsables, además, de lesiones en las células cutáneas.

### **1.2.3 Efecto de las reacciones adversas sobre las pruebas clínicas.**

Las pruebas de laboratorio pueden dar resultados anormales debido a la ingestión de medicamentos. Se debe tener presente esta posibilidad al encontrar un resultado

anormal. Además, siempre hay que contemplar la posibilidad de que el paciente haya utilizado medicamentos que se venden en la farmacia, como vitaminas, hierro y otros minerales que pueden producir resultados falsos positivos o negativos. El paciente no suele mencionar todos los medicamentos que utiliza, sea por olvido o voluntariamente. Los medicamentos prescritos que alteran los resultados de las pruebas de laboratorio son anticoagulantes, anticonvulsivos, antihipertensivos, antibióticos, hipoglucemiantes orales, hormonas y psicotrópicos.

Los medicamentos pueden interferir con los resultados de las pruebas de laboratorio debido a la reacción del fármaco o sus metabolitos o incluso por los componentes del medicamento, por dos mecanismos: 1) interferencia sobre los procesos biológicos debido a alteraciones inducidas por los medicamentos en varios parámetros fisiológicos, y 2) interferencia sobre los procedimientos analíticos debido a la reacción con reactivos de prueba usados en el método analítico.

Para interpretar correctamente los estudios, se debe conocer los medicamentos que toma el paciente; la base para atenderlos adecuadamente es la capacidad para comunicarse con ellos. Muchas veces, debido al exceso de trabajo y otras limitaciones, la comunicación se debe realizar en poco tiempo. Sin embargo, no podemos dejar de hacer el suficiente hincapié en la importancia que tiene la comunicación efectiva. Es la clave para lograr los resultados deseados y prevenir cualquier error o mal entendido.

### **1.3 Funcionamiento renal.**

En los riñones se filtra un líquido semejante al plasma a través de los capilares glomerulares hacia los túbulos renales (filtración glomerular). Al pasar este filtrado glomerular a lo largo de los túbulos, su volumen se reduce y su composición se altera por los procesos de reabsorción tubular (eliminación de agua y solutos del líquido tubular) y de secreción tubular (secreción de solutos al interior del líquido tubular), para formar la orina que entra en la pelvis renal. Una comparación entre la composición del plasma y la muestra promedio de orina ilustra la magnitud de

algunos de estos cambios, y destaca como se eliminan las sustancias de desecho mientras que se conserva agua así como electrolitos y metabolitos que son importantes.

La composición de la orina puede ser variada, y muchos mecanismos homeostáticos reguladores disminuyen al mínimo o evitan cambios de la composición del líquido extracelular (LEC), modificando la cantidad de agua y varios solutos específicos en la orina. Desde la pelvis renal, la orina pasa a la vejiga y es expulsada al exterior por el acto de orinar o micción.

Los riñones también son órganos endocrinos y elaboran cininas, secretan renina y eritropoyetina y forman 1,25-dihidroxycolecalciferol.

Cada túbulo renal individual y su glomérulo, constituye una unidad funcional (nefrona). El tamaño de los riñones en varias especies se determina, en gran parte, por el número de nefronas que contiene. Hay aproximadamente 1.3 millones de nefronas en cada riñón humano.

En un adulto en reposo, los riñones reciben de 1.2 a 1.3 litros de sangre por minuto o un poco menos de 25% del gasto cardíaco. Como el riñón filtra plasma, el flujo plasmático renal es equivalente a la cantidad de sustancia excretada por unidad de tiempo dividida entre la diferencia arteriovenosa renal, siempre que no se altere durante el paso a través del riñón, la cantidad de los eritrocitos. Cualquier sustancia excretada puede usarse para medir el flujo plasmático renal, si puede medirse su concentración en el plasma arterial y venoso, y si no es metabolizada, almacenada o producida por el riñón, y por sí misma no afecta al flujo sanguíneo.

La velocidad de filtración glomerular (VFG) puede medirse en humanos mediante la valoración de la concentración de excreción y plasmática de una sustancia que se filtra libremente a través de los glomérulos y que no se reabsorbe ni se secreta por los túbulos. La cantidad de tal sustancia en la orina por unidad de tiempo, debe haberse obtenido por la filtración del número exacto de mililitros de plasma que contenían esa cantidad.



La cantidad de la sustancia que es filtrada es el producto de la VFG y del valor plasmático de la sustancia. Las células tubulares pueden agregar más sustancia al filtrado (secreción tubular), pueden retirar parte o la totalidad de la sustancia de filtrado (reabsorción tubular), o realizar ambas funciones. La cantidad de sustancia excretada es equivalente a la cantidad filtrada más la cantidad neta transferida por los túbulos.

Normalmente, se filtran a diario 180 litros de líquido a través de los glomérulos, mientras que el volumen de orina promedio al día es cercano a un litro. Puede excretarse la misma carga de soluto por 24 horas, en un volumen de 500 mililitros en una concentración de 1400 mosm/L o en un volumen de 23.3 L, con una concentración de 30 mosm/L. Estas cifras demuestran dos hechos importantes: en primer lugar, que cuando menos se reabsorbe 87% del agua filtrada, aún cuando el volumen de orina sea de 23 L; en segundo lugar, se puede variar la reabsorción del resto del agua filtrada, sin que se afecte la excreción renal de solutos. Por tanto cuando la orina es concentrada, se retiene agua en exceso de soluto, y cuando es diluida, se pierde agua del cuerpo en exceso de soluto. Ambos hechos tienen una importancia considerable en la economía del cuerpo y en la regulación de la osmolalidad de los líquidos corporales. La mayor parte de la regulación de la excreción del agua es ejercida por la acción de la vasopresina en los conductos colectores.

#### **1.4 Funcionamiento cardíaco.**

En condiciones normales, las partes del corazón laten en secuencia ordenada: la contracción de las aurículas (sístole auricular) enseguida por la de los ventrículos (sístole ventricular), y durante la diástole se relajan las cuatro cavidades. El latido cardíaco se origina en un sistema cardíaco especializado de conducción, y se propaga a través de este sistema a todas las partes del miocardio. Las estructuras que constituyen el sistema de conducción son: nodo sinoauricular (nodo SA), vías auriculares internodales, nodo auriculoventricular (nodo AV), haz de His y sus

ramas, y sistema de Purkinje. Las diversas partes del sistema de conducción y, bajo condiciones normales, partes del miocardio, tienen la capacidad de descargar de manera espontánea; sin embargo, el nodo SA normalmente descarga más rápido, propagándose la despolarización desde ese sitio hasta otras regiones, antes de que estas descarguen de modo espontáneo. Por tanto, el nodo SA es el marcapasos cardíaco normal; su frecuencia de descarga determina la frecuencia del corazón. Los impulsos generados por el nodo SA pasan a través de vías auriculares, hasta el nodo AV, por intermedio de este nodo al haz de His, y por medio de las ramas del haz de His al músculo ventricular, a través del sistema de Purkinje.

En el corazón humano normal, cada latido se origina en el nodo SA (ritmo sinusal normal, RSN). El corazón late aproximadamente 70 veces por minuto en reposo; esta frecuencia disminuye (bradicardia) durante el sueño y se acelera (taquicardia) por emociones, ejercicio, fiebre y muchos estímulos.

En individuos jóvenes sanos con frecuencia respiratoria normal, la frecuencia cardíaca varía con las fases de la respiración: se acelera durante la inhalación y se desacelera durante la exhalación, en especial si se aumenta la profundidad en las ventilaciones. Esta arritmia sinusal es un fenómeno normal, y se debe de modo principal a fluctuaciones en el impulso parasimpático al corazón.

El proceso ordenado para la despolarización, desencadena una onda de contracción que se propaga a través del miocardio. En las fibras musculares simples, la contracción se inicia de manera inmediata después de la despolarización, y dura cerca de 50 ms después de que se completa la repolarización. La contracción produce cambios secuenciales en presiones y flujos en las cavidades cardíacas y en los vasos sanguíneos.

Debe tomarse nota de que el término de presión sistólica en el sistema vascular se refiere al valor máximo de presión que se alcanza durante la sístole, no la presión media; de modo semejante la presión diastólica se refiere a la presión más baja durante la diástole.

### **1.5 Funcionamiento hepático.**

El hígado está organizado en lóbulos, dentro de cada uno de los cuales fluye sangre cerca de los hepatocitos a través de sinusoides, desde ramas de la vana porta, hacia la vena central de cada lóbulo. Existen grandes hendiduras entre las células endoteliales y el plasma está en contacto cercano con las células hepáticas.

De ordinario, solo hay una capa de hepatocitos entre los sinusoides, por lo cual es grande el área total de contacto entre las células hepáticas y el plasma. La sangre de la arteria hepática también penetra a los sinusoides. Las venas centrales se reúnen para formar las células hepáticas, que drenan hacia la vena cava inferior.

El tiempo promedio de tránsito de la sangre a través del lóbulo hepático, desde la vénula portal hasta la vena hepática central, es de mas o menos 8.4 segundos.

Abundantes macrófagos (células de Kupffer) se encuentran fijos al endotelio de las sinusoides, y hacen proyección al interior de sus luces.

Otra manera de analizar la organización del hígado, que tiene implicaciones funcionales, es su división en acinos hepáticos; el centro de cada acino es un tallo vascular que contiene ramas terminales de venas porta, de arterias hepáticas y de conductos biliares. La sangre fluye del tallo vascular hacia las vénulas hepáticas terminales localizadas en el exterior del acino. De esta manera, las células más cercanas al tallo vascular reciben la sangre mejor oxigenada y aquellas que están en la periferia del acino se oxigenan de manera menos eficiente y por tanto son más susceptibles a la lesión anóxica.

Cada hepatocito está también junto a varios canalículos biliares; estos drenan hacia al interior de los conductos biliares interlobulares formando los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Estos conductos se unen fuera del hígado conformando el conducto hepático común. El conducto cístico drena la vesícula biliar.

El hígado, la glándula más grande del cuerpo, tiene muchas funciones complejas; la exposición de dichas funciones requiere que se separen en un contexto apropiado, términos de claridad e integración de la función.

**Tabla 1-5-1. Principales funciones del hígado.**

1.- Formación y secreción de bilis.	3.- Inactivación de varias sustancias.
2.- Metabolismo de nutrientes y vitaminas.	A) Toxinas.
A) Glucosa y otros azúcares.	B) Esteroides.
B) Aminoácidos.	4.- Síntesis de proteínas plasmáticas.
C) Lípidos.	A) Proteínas de fase aguda.
* Ácidos grasos.	B) Albúmina.
* Colesterol.	C) Factores de coagulación.
* Lipoproteínas.	D) Proteínas fijadoras de esteroides y de otras hormonas.
D) Vitaminas liposolubles.	5.- Inmunidad.
E) Vitaminas hidrosolubles.	A) Células de Kupffer.

La mayor parte de la bilirrubina en el cuerpo se forma en los tejidos por desdoblamiento de la hemoglobina. La bilirrubina se fija a la albúmina en la circulación; parte se fija de manera estrecha, pero la mayor parte puede disociarse en el hígado y la bilirrubina libre penetra en los hepatocitos, donde se fija a proteínas citoplasmáticas. A continuación se conjuga con ácido glucurónico en una reacción catalizada por la enzima glucuroniltransferasa, la cual se localiza de modo principal en el retículo endoplásmico liso. Cada molécula de bilirrubina reacciona con dos moléculas de ácido uridinodifosfoglucurónico (UDPGA), formando el diglucurónido de bilirrubina.

Este glucurónido, que es más hidrosoluble que la bilirrubina libre, es transportado después en contra de un gradiente de concentración, por medio de un proceso al parecer activo, al interior de los canalículos biliares.

Una cantidad reducida de glucurónido de bilirrubina escapa a la sangre, donde se fija con menos intensidad a la albúmina que a la bilirrubina libre, y se excreta en la orina.

**Por tanto, la bilirrubina total del plasma incluye, en condiciones normales, bilirrubina libre mas una cantidad reducida de bilirrubina conjugada. La mayor parte del glucurónido de bilirrubina pasa al intestino a través de los conductos biliares.**

# DESARROLLO

En este capítulo se exponen las pruebas clínicas de laboratorio de los órganos que se presentan en esta investigación, que son más comunes en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades. Sin embargo, los métodos y equipos para las determinaciones en química clínica son variados; para las determinaciones de las pruebas clínicas que se presentan a continuación, se muestran los métodos más comunes utilizados en forma manual y en equipo. Así, diferentes equipos pueden procesar especímenes por un mismo método.

## **2.1 Pruebas clínicas de funcionamiento renal.**

La orina es un líquido muy complejo formado por 95% de agua y de 5% de sólidos. Constituye el producto final realizado por millones de células del sistema renal y urinario del metabolismo y tiene un gasto promedio de 1 a 1.5 litros de orina por día, que depende de la ingestión de líquidos. A través de la orina se excreta una gran variedad de productos metabólicos de desecho.

La importancia de las funciones reguladoras del riñón en la formación y excreción de la orina cobran mayor importancia en las circunstancias en las que estas funciones se pierden.

A través de los riñones circula una gran cantidad de sangre: 25% de la sangre del lado izquierdo del corazón atraviesa los riñones. El producto final de más de mil litros de sangre circulante que pasa a través de los riñones es aproximadamente de un litro de orina.

La formación de la orina comienza en los capilares glomerulares, donde las sustancias disueltas pasan hacia el túbulo proximal como resultado de las diferencias de presión de la arteriola aferente y la presión de la cápsula de Bowman. Conforme esta solución atraviesa el túbulo, se añaden más solutos debido a la excreción proveniente de la sangre capilar y las secreciones de las células epiteliales tubulares. Algunos solutos y agua regresan hacia la sangre a través del mecanismo de reabsorción tubular. Finalmente, la orina se concentra y se diluye en la médula renal.

El riñón tiene la capacidad de diluir o concentrar la orina, de acuerdo con las necesidades de regulación de la excreción de sodio.

La orina contiene miles de sustancias disueltas, aunque las tres principales son agua, urea y cloruro de sodio. Se excretan más sólidos a través de la orina que por cualquier otra vía. La composición de la orina depende en gran parte de la calidad y cantidad de material de desecho excretado. Algunos componentes de la sangre, como la glucosa, tienen un umbral renal; esto es, que se debe alcanzar un nivel en la sangre antes de que esta sustancia sea excretada en la orina. Casi todas las sustancias encontradas en la orina también se encuentran en la sangre, aunque en distintas concentraciones.

El estado de nutrición, el estado de los procesos metabólicos y la capacidad del riñón para manejar selectivamente las sustancias que recibe son los tres factores principales en cuanto a la composición de la orina.

La urea y el cloruro de sodio constituyen una gran proporción de los solutos urinarios. La mayor parte del nitrógeno que se excreta es en forma de urea; otras sustancias tales como el ácido úrico, la creatinina, los aminoácidos, el amoníaco, los indicios de proteínas, las glucoproteínas, las enzimas y purinas constituyen el restante nitrógeno excretado. El sulfato se excreta en forma de sulfato inorgánico, sulfato orgánico y otras sustancias que contienen azufre, tales como sulfuros, cisteína y mercaptano. La excreción de fosfatos es variable y se deriva principalmente de los ácidos nucleicos de los alimentos, de la caseína y de otros fosfatos orgánicos e inorgánicos.

Además de las sustancias nitrogenadas y de las sales ya mencionadas, la orina normal contiene pequeñas cantidades de azúcares como las pentosas. Los metabolitos intermediarios como el ácido oxálico, ácido cítrico y pirúvico están también presentes en la orina. Los ácidos grasos libres e indicios de colesterol también se encuentran, así como cantidades pequeñas de algunos metales.

Las hormonas como los esteroideos, estrógenos, aldosterona y gonadotropinas de la hipófisis, y las aminas biogénicas (catecolaminas y metabolitos de la serotonina) se encuentran normalmente en la orina y son un reflejo metabólico y endócrino. Las



vitaminas. como el ácido ascórbico, se excretan en la orina en cantidades que dependen de la dieta. Mientras que la hemoglobina y los pigmentos del hem no se encuentran normalmente, si se hallan los indicios de porfirinas y los compuestos relacionados, tales como el ácido alfa-aminolevulínico.

En resumen, la composición de la orina refleja la capacidad del riñón normal para retener y reabsorber aquellas sustancias esenciales para el metabolismo básico y la homeostasis y para excretar los materiales en exceso procedente de la dieta, junto con los productos finales de los procesos endocrino y metabólico.

### **2.1.1 Examen general de orina.**

El examen general de orina es una prueba muy importante en los pacientes hospitalizados y no hospitalizados y muchas veces forma parte de su estudio integral. Es uno de los indicadores más útiles de salud o enfermedad. Este análisis tiene dos propósitos. El primero es detectar anomalías en las que el riñón funciona normalmente pero excreta cantidades anormales de productos metabólicos específicos para determinada enfermedad. El segundo propósito es detectar alteraciones que modifican el funcionamiento de los riñones o del aparato urinario. Los riñones enfermos no funcionan normalmente para regular el volumen y la composición de los líquidos del organismo ni para mantener la homeostasia. El examen general de orina es muy útil para diagnosticar nefrosis (degeneración del riñón sin inflamación), nefritis (inflamación del riñón), pielonefritis (infección bacteriana) o glomerulonefritis (sin infección) y cistitis ( inflamación vesical).

El examen general de orina se divide en tres partes; en primer lugar, se analizan las características físicas y se anotan; en segundo lugar, se realizan pruebas químicas mediante tiras reactivas; en tercer lugar, se examina el sedimento urinario bajo el microscopio.

#### **Fundamento de la prueba.**

En el examen físico de la orina se determinan color, olor y aspecto o turbidez.

Las pruebas químicas se realizan generalmente mediante una tira reactiva impregnada con sustancias químicas que permiten determinar rápidamente el pH, proteínas, glucosa, cetonas, bilirrubinas, hemoglobina (sangre), nitritos, estearasa de leucocitos, urobilinógeno y densidad de la orina. La tira reactiva se impregna con sustancias químicas que reaccionan con las sustancias que contiene la orina y produce colores que poseen su propio código y significado. En la mayoría de las pruebas, la intensidad del color producido se relaciona con la concentración de la sustancia en la orina.

La proteinuria constituye probablemente el síntoma más común de las nefropatías. Es por ejemplo, una temprana indicación de glomerulonefritis latente, toxemia del embarazo y nefropatía diabética. Al tomar en consideración los datos clínicos, el hallazgo de proteinuria sugiere la presencia de una nefropatía, en oposición a enfermedad de las vías urinarias inferiores; la confirmación de una nefropatía puede llevarse a cabo por el hallazgo de cilindros en el examen microscópico del sedimento urinario. El examen microscópico del sedimento de una muestra de orina recogida correctamente puede no sólo demostrar la enfermedad renal, sino también indicar el tipo de lesión existente o el estado de actividad de una lesión conocida. Debe incluirse en cualquier exploración médica completa, porque proporciona información importante referente a los riñones y vías urinarias, lo cual no es fácilmente obtenible por cualquier otro medio.

El sedimento urinario se divide en elementos celulares (eritrocitos, leucocitos y células epiteliales), cilindros, cristales y bacterias. Estos se llegan a originar en cualquier sitio del aparato urinario. Debe tenerse cuidado con artefactos que pueden conducir a un error. Si se observan cilindros por ejemplo, suelen indicar alteraciones tubulares o glomerulares

### **2.1.2 Urea.**

La urea es el producto final junto con el CO<sub>2</sub> del metabolismo proteico. Es sintetizada por el hígado, pasa por el torrente sanguíneo y se excreta por el riñón. Es filtrada

libremente por el glomérulo, aunque una parte es reabsorbida por los túbulos proximales. Debido a su metabolismo, es un indicador no específico de la función renal. Los niveles de urea en sangre varían en forma proporcional con el contenido de la dieta, el catabolismo de las proteínas durante la degradación tisular y la función hepática.

En personas sin otras enfermedades y que ingieren una dieta promedio, el nivel de urea en sangre es un indicador de la función renal.

La uremia es un trastorno clínico que se asocia a la disminución marcada de la función excretora renal, donde tanto la función glomerular como la tubular están comprometidas lo que se traduce en un cuadro clínico complejo. Hay un promedio de retención de los productos nitrogenados, por la acentuada disminución de las nefronas funcionales con disminución de la filtración.

#### **Fundamento de la prueba.**

Tradicionalmente la urea ha sido determinada cuantitativamente en forma directa por análisis químico o en forma indirecta por conversión en amoníaco y su determinación posterior. Anteriormente el nitrógeno derivado del amoníaco, se medía luego de que las muestras se sometían a 125° C en el autoclave; ahora generalmente se mide por la acción de la enzima ureasa.

Existen otros métodos que están cayendo en desuso que se basan en la determinación del amoníaco liberado por la urea empleando cromógenos para su valoración, como la titulación con ácido, la reacción de Nessler y la reacción de Berthelot. También existen otros métodos como la medición de la variación de la conductividad o el análisis químico de la urea con la diacetil monoxima, los cuales no se describen.

Los procedimientos para la determinación de nitrógeno ureico también pueden ser empleados para las muestras de orina, que se diluyen porque aquí la concentración de urea es muy elevada.

El método más común para determinar la concentración de urea en suero u orina es la medición del amoníaco formado en la reacción con la ureasa, que emplea un sistema enzimático acoplado a una reacción NAD/NADH indicadora. Estas reacciones se

miden a 340 nm. Otras enzimas endógenas pueden competir con la reacción indicadora para oxidar el NADH, disminuyendo la exactitud del sistema enzimático acoplado. Además el amoníaco exógeno proveniente de los reactivos, también puede dar resultados elevados erróneos.

### **2.1.3 Creatinina.**

La creatinina es producto de la degradación del fosfato de creatina muscular, que a su vez es el resultado del metabolismo energético. Se produce a una velocidad uniforme, de acuerdo con la masa muscular del individuo, y se elimina del organismo a través de los riñones. La producción de creatinina es constante siempre y cuando la masa muscular permanezca igual. Cualquier alteración en la función renal reduce la excreción de creatinina, con lo que se eleva en la sangre.

Esta prueba sirve para diagnosticar alteraciones de la función renal. Constituye un indicador más específico y sensible de nefropatía que la urea, aunque en las nefropatías crónicas, esta última se correlaciona de manera más precisa a los síntomas de la uremia que la creatinina sanguínea.

La depuración de creatinina se emplea para estimar la velocidad de filtración glomerular (VFG). Se ha elegido a la creatinina porque es filtrada libremente por el glómulo y no es reabsorbida en los túbulos. Sin embargo, una pequeña cantidad de creatinina en la orina de las personas sanas se produce por la secreción tubular. Para realizar la prueba se necesita recoger orina con intervalos precisos (orina de 24 horas) y extraer una muestra de sangre durante el periodo de la recolección.

En ciertas condiciones, la elevación de la creatinina sérica no refleja una disminución de la velocidad de filtración glomerular; el aumento puede deberse al catabolismo de compuestos nitrogenados como en fiebre severa, quemaduras extensas, ejercicio etc. o a la interferencia en determinaciones colorimétricas por cromógenos como algunas cefalosporinas.

### **Fundamento de la prueba.**

El método de Jaffé para el análisis de la creatinina descrito en 1886, tiene la distinción de ser el método de química clínica más antiguo aún en uso. Este ensayo está basado en la reacción de la creatinina (I) con una solución alcalina de picrato de sodio (II) formando un complejo rojo de Janovski (III). La absorbancia de III se mide a 510 y 520 nm. Cuando se debe analizar suero o plasma en una reacción de punto final, se emplea un filtrado libre de proteínas ya que otros grupos que se encuentran en las proteínas reaccionan con el picrato alcalino dando complejos muy coloreados. Otros métodos empleados son modificados de la reacción de Jaffé, tales como Jaffé/tierra de Fuller, Método cinético de Jaffé, Jaffé-pH dual, cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), métodos enzimáticos con creatinina amidohidrolasa o creatinina iminohidrolasa.

La modificación cinética de la reacción de Jaffé se adapta fácilmente a la automatización; en realidad requiere la automatización. Sin embargo es afectada por un mayor número de sustancias interferentes que la modificación con tierra de Fuller. El retardo inicial reduce el error causado por las sustancias de reacción rápida, y la lectura final realizada antes de que la reacción se haya completado disminuye el error causado por las de la reacción rápida, y la lectura final realizada antes de que la reacción se haya completado disminuye el error causado por las de reacción más lenta, pero no se realizan correcciones por los reactantes interferentes cuya velocidad de reacción es comparable a la de la creatinina. Entre estos compuestos interferentes se encuentran el piruvato, alfa-cetoglutarato oxaloacetato. La mayoría de los métodos cinéticos aún tienen una interferencia significativa debida al ácido acetoacético, lo cual puede constituir un problema para el monitoreo de pacientes con una enfermedad renal en etapa terminal, 40% de los cuales son diabéticos. Las mayores ventajas del método cinético son el pequeño tamaño de muestra requerida (menos de 25 microlitros), la rapidez del análisis y la adaptabilidad y la automatización.

#### **2.1.4 Proteínas en orina.**

La detección de proteínas en orina (proteinuria), combinada con un examen microscópico del sedimento urinario, proporciona la base para el diagnóstico diferencial de algunas nefropatías. En un aparato urinario sano, la orina no contiene proteínas o sólo microcantidades. Estas consisten de albúmina (33% de las proteínas urinarias normales es albúmina) y globulinas provenientes del plasma. Debido a que la albúmina se filtra con más facilidad que las globulinas, suele ser muy abundante en las patologías. Por esta razón suele utilizarse el término albuminuria como sinónimo de proteinuria.

Normalmente, el glomérulo impide el paso de proteínas de la sangre al filtrado glomerular. Por lo que la presencia persistente de proteínas en la orina constituye la indicación más importante de nefropatía. Así, si se encuentra cierta cantidad de proteínas en orina, se debe realizar un estudio cuantitativo de 24 h sobre la excreción de proteínas.

Esta nefropatía, tiene como mecanismo el aumento de la permeabilidad de las membranas glomerulares, reabsorción tubular disminuida, aumento de la filtración glomerular o alteraciones en la composición proteica que la hace filtrar más fácilmente.

La cantidad no permite valorar la gravedad de la afección, pero su dosificación periódica sí valora el progreso o regresión de la lesión.

Existe la proteinuria falsa por contaminación. Si la orina tiene 80. 000 leucocitos por ml, se obtiene 1 gramo de proteinuria e igualmente si la orina es hematórica, donde no se encuentran cilindros.

La presencia de proteínas en orina puede deberse a causas renales o no renales. Estos trastornos pueden ser clasificados según el mecanismo fisiopatológico de base en cuatro categorías amplias. Si bien se presentan guías generales acerca de la excreción de proteínas, las variaciones individuales son suficientes para que existan superposiciones entre estas condiciones, de modo que no pueden ser asignadas en base a la excreción proteica solamente.

La proteinuria benigna está causada por condiciones fisiológicas o clínicas que no están asociadas con morbilidad o mortalidad; es la causa más común de los resultados positivos para proteinuria. El patrón de excreción proteica es transitorio o intermitente sin evidencia de enfermedad renal. Se han descrito tres categorías generales de proteinuria benigna, funcional, idiopática y ortostática; todas tienen un pronóstico favorable.

Las proteinurias funcionales son transitorias y se encuentran ocasionalmente en pacientes con fiebre elevada, después del esfuerzo intenso, exposición al frío, estrés emocional, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión esencial. La excreción proteica se normaliza luego de la recuperación del episodio precipitante y no aparece una lesión renal. En algunos casos ocasionales la excreción proteica puede ser muy alta.

Las proteinurias transitorias idiopáticas son bastante comunes en niños asintomáticos y adultos jóvenes sanos. Si bien estas proteinurias se encuentran durante un examen físico de rutina, no se observa un progreso hacia formas de enfermedad renal más severas. Se desconoce si se trata de un fenómeno fisiológico o si en realidad es una proteinuria funcional debida a esfuerzos o ejercicios físicos de este subgrupo muy activo de la población.

La proteinuria ortostática se encuentra en algunas o en todas las muestras de orina recogidas cuando un paciente se encuentra en posición erecta. Luego de un tiempo de que el paciente se mantiene levantado, la concentración proteica es dos o tres veces la inicial y a veces más elevada aun, pero usualmente se excreta menos de 1 g de proteína por día.

Puede encontrarse proteinuria en dos grupos de pacientes con función glomerular normal. En condiciones clínicas en las cuales existe una superproducción de proteínas plasmáticas de bajo peso molecular que filtran a través del glomérulo en gran cantidad, la capacidad de los túbulos para reabsorber la proteína filtrada está sobrecargada. Esto se denomina a veces "proteinuria por superproducción".

Ocasionalmente pueden aparecer en orina grandes cantidades de proteínas plasmáticas.

El segundo grupo de pacientes incluye aquellos con trastornos tubulares, como pielonefritis crónica o el síndrome de Fanconi. La orina de estos pacientes contiene proteínas plasmáticas de bajo peso molecular que son filtradas normalmente por los glomérulos. En estos estados patológicos las proteínas no son reabsorbidas por los túbulos afectados y pasan a la orina.

La forma más grave de la proteinuria es la asociada con el síndrome nefrótico, hipertensión e insuficiencia renal progresiva. En estas condiciones, los glomérulos se hacen cada vez más permeables a las proteínas, en particular a la albúmina, por mecanismos poco conocidos. Con frecuencia se pierden grandes cantidades de proteínas en estas condiciones.

Que son muy graves ya que pueden progresar rápidamente a una insuficiencia renal total y a la muerte. Esta forma de proteinuria puede presentarse como consecuencia de otras enfermedades, como amiloidosis, diabetes mellitus y lupus eritematoso.

#### **Fundamento de la prueba.**

El análisis cuantitativo de las proteínas totales en orina puede ser clasificado en tres tipos principales: turbidimétrico, por fijación de colorantes y químico.

Los reactivos más usados para la determinación turbidimétrica de las proteínas son: ácido tricloroacético, ácido sulfosalicílico y más recientemente cloruro de benecetonio en medio alcalino. En la valoración por fijación de colorantes, los usados comúnmente son el azul brillante de Coomassie y el Ponceau S. Para la determinación química de las proteínas se han empleado la reacción del Biuret, la reacción de Folin-Lowry y la reacción del cloruro férrico con proteínas precipitadas con ácido tánico.

La determinación de proteínas totales es mucho más difícil en orina que en suero. La concentración de proteínas urinarias es normalmente baja; son comunes las variaciones grandes en su cantidad y composición; la concentración de las sustancias no proteicas interferentes es alta en relación con la concentración proteica y muy



variable, y el contenido de iones inorgánicos es muy elevado. Todos estos factores afectan la precisión y la exactitud de los diversos métodos.

## **2.2 Pruebas clínicas de funcionamiento cardiaco.**

En la mayoría de los individuos, los músculos constituyen la mayor parte de los tejidos. En consecuencia, los trastornos musculares pueden afectar gran proporción de tejido; sin embargo en la civilización occidental, el tejido muscular afectado con mayor frecuencia es el corazón. Gran parte de los otros trastornos musculares son de origen genético o viral y se les considera menos comunes que las enfermedades cardíacas. La función más importante del laboratorio es el diagnóstico del infarto agudo del miocardio (IAM).

Los procesos bioquímicos previos e inmediatamente posteriores a un infarto agudo de miocardio son conocidos. Durante la necrosis celular asociado con esta patología son liberadas muchas sustancias intracelulares las cuales se presentan en niveles elevados en sangre periférica. Muchos de estos compuestos han sido usados para obtener un diagnóstico rápido y posiblemente definitivo de IAM.

Muchas de las pruebas propuestas para este diagnóstico ya no se emplean debido a que su especificidad y sensibilidad clínica no eran adecuadas. En los últimos años, las pruebas más usadas han sido la determinación de creatin cinasa sérica total (CK), lactato deshidrogenasa (LD) y aspartato amino transferasa (AST) que aún su determinación en el diagnóstico de miopatía, no es específica; por esta razón se presentará en el diagnóstico de afecciones cardíacas.

### **2.2.1 Creatina cinasa (CK).**

La creatina cinasa o cinasa de creatina (también llamada CPK por cinasa de fosfocreatina), es una enzima citoplasmática y mitocondrial ampliamente distribuida en los tejidos, su mayor concentración se localiza en el corazón y músculo esquelético, y su menor concentración se encuentra en el tejido cerebral, próstata útero y otros. Debido a que la CK existe en relativamente pocos órganos, esta prueba

se utiliza como índice específico de lesión del miocardio y músculo. La CK puede dividirse en tres isoenzimas: MM o CK3, BB o CK1 y MB o CK2. La CK-MM es la isoenzima que conforma casi todas las enzimas circulatorias en el individuo sano. El músculo esquelético contiene principalmente MM, el músculo cardíaco MM y MB, y el tejido cerebral, BB. El nivel normal de CK es prácticamente 100% de isoenzima de MM. Cuando se produce una lesión del sistema nervioso central, se eleva la BB, lo que se traduce en un ligero aumento de la CPK total. Los estudios de las isoenzimas ayudan a distinguir si la CPK se origina en el corazón (MB) o del músculo esquelético (MM).

La prueba de la CK (CPK), se utiliza en el diagnóstico de infarto del miocardio, como medida confiable de patología muscular esquelética e inflamatoria. La cifra de CK es muy útil para reconocer distrofia muscular antes de que aparezcan signos clínicos. Además, el nivel de cinasa de creatina se puede elevar considerablemente en ciertas alteraciones del sistema nervioso central, como el síndrome de Reye. Por otro lado, la determinación de las isoenzimas de la CK es útil en algunos diagnósticos diferenciales. Si aumenta la fracción MB, que es la isoenzima cardíaca, se puede pensar de manera más definitiva que hay una lesión de células miocárdicas que si sólo nos basamos en la CK. La isoenzima MM indica lesión de músculo esquelético. La CK-BB puede ser un indicador útil en el tratamiento de cáncer de pulmón, mama y próstata.

#### **Fundamento de la prueba.**

La creatina cinasa cataliza la formación de ATP, requerido por sistemas contráctiles o de transporte. También cataliza la fosforilación reversible de la creatina, siendo el ATP el dador del grupo fosfato. En los métodos analíticos para CK se miden los productos formados en la reacción directa o inversa. Los métodos actualmente en uso para CK poseen la sensibilidad adecuada para las muestras de suero.

Oliver describió una reacción acoplada para la determinación de CK con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), fosfodinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP) y hexocinasa. El aumento de la absorbancia a 340 nm es una medida de la

actividad de CK presente en la muestra. Las primeras modificaciones al método original de Oliver fueron introducidas por Rosalki, quien incluyó AMP para inhibir la adenilato cinasa y clorhidrato de cisteína para reducir y reactivar la creatin cinasa.

Los métodos para la separación y determinación cuantitativa de las isoenzimas incluyen electroforesis, cromatografía por intercambio iónico, inmunoinhibición y radioinmunoanálisis.

Los métodos por inmunoinhibición son los más utilizados por los laboratorios de rutina, son técnicas simples y pueden realizarse rápidamente. También presenta la ventaja de no requerir equipo especializado, adicional, además del usado para el análisis de CK total. Estos métodos están basados en el empleo de antisueros específicos que inhiben selectivamente la subunidad B o más frecuentemente la subunidad M; luego se mide la actividad restante de CK. Cuando se usan anticuerpos anti-M, la actividad residual debida a la subunidad B se multiplica por 2 para calcular la actividad MB. Este método supone que la muestra no contiene actividad de CK-BB. Como alternativa puede emplearse un blanco para corregir por la presencia de esa isoenzima.

Roche desarrolló un procedimiento para corregir por la presencia de CK-BB o de adenilato cinasa (AK) que pueden inducir resultados elevados erróneos de CK-MB. En este método se emplea un anticuerpo dirigido contra el anticuerpo anti-M usado para inhibir la subunidad M. Este segundo anticuerpo está unido en forma covalente a una esfera grande de celulosa. Cuando se incuba con el blanco, se forma un complejo insoluble que contiene CK-MB y CK-MM unidas a la esfera por las inmunoglobulinas. Cuando este complejo se elimina por centrifugación, puede medirse la actividad de CK de "fondo" (CK-BB y AK) que restada del valor obtenido para la actividad total de CK-MB (CK-MB, CK-BB y AK) da el valor corregido para CK-MB.

### **2.2.2 Lactato deshidrogenasa (LD).**

La lactato deshidrogenasa (LD) es una enzima intracelular distribuida en los tejidos del organismo, especialmente en el riñón, corazón, músculo esquelético, cerebro, hígado y pulmón. Su elevación suele indicar muerte celular y fuga de la enzima de la célula.

Aunque la elevación de LD es inespecífica, esta prueba es útil para confirmar infarto del miocardio o pulmonar cuando se combina con otros datos. Por ejemplo, la LD permanece elevada durante un tiempo más prolongado que la CK en el infarto del miocardio. También es útil en el diagnóstico diferencial de distrofia muscular y anemia perniciosa. Sin embargo se pueden obtener datos más específicos clasificando a la LD en sus cinco isoenzimas. (Al reportar los valores de LD, se refieren a la LD total). La LD también es útil como marcador tumoral en el seminoma o tumor de células germinativas.

La electroforesis, o separación de la LD, ayuda a identificar las cinco isoenzimas o fracciones de LD, cada una de las cuales tiene sus propias características físicas y propiedades electroforética. Se conocen dos subunidades, H (corazón, "heart") y M (músculo), y cada isoenzima está formada por cuatro de estas subunidades. Las isoenzimas son LD1 (HHHH o H4), LD2 (HHHM o H3M), LD3 (HHMM o H2M2), LD4 (HMMM o HM3) y LD5 (MMMM o M4). El fraccionamiento de la actividad de LD agudiza su valor diagnóstico debido a que esta enzima existe en muchos órganos. Las isoenzimas de LD son liberadas en el torrente sanguíneo cuando existe necrosis tisular. Sin embargo, es necesario conocer la historia clínica para poder interpretar de manera adecuada los patrones resultantes. Las isoenzimas se elevan en términos de patrones establecidos, no con base en el valor de una sola isoenzima. Los orígenes de las isoenzimas de LD son los siguientes: LD1 y LD2, cardíaco, glóbulos rojos (cerebro, corteza cerebral); LD3, principalmente pulmón, páncreas, bazo y placenta; LD4 y LD5, músculo esquelético, hígado y piel.

Las cinco fracciones de LD tienen distintos patrones en las diferentes enfermedades. Cualquier anomalía en el patrón sugiere cual es el tejido que ha sido dañado. Esta

prueba es útil en el diagnóstico diferencial de infarto agudo del miocardio, anemia megaloblástica, anemia hemolítica y en ocasiones, infarto renal. Estas enfermedades se caracterizan por elevación de LD, muchas veces con inversión de LD1/LD2.

#### **Fundamento de la prueba.**

La enzima lactato deshidrogena cataliza la reacción reversible de piruvato a lactato con intervención de la coenzima NAD (dinucleótido de nicotinamida y adenina).

La mayoría de los métodos actuales para la determinación cuantitativa de LD emplean espectrofotómetros para medir la interconversión de la coenzima NAD y NADH (NAD reducido) a 340 nm. Los métodos usados para la separación y determinación cuantitativa de las isoenzimas incluyen electroforesis, cromatografía e inmunoinhibición.

En los métodos inmunoquímicos para determinación de LD1 se emplean anticuerpos específicos para la subunidad M de la enzima. El complejo anticuerpo anti-M/isoenzima M reacciona luego con un segundo anticuerpo dirigido contra el primero para eliminar todas las isoenzimas que poseen la subunidad M, dejando solo la LD1 en solución. Como alternativa, es posible unir en forma covalente la inmunoglobulina anti-M a una partícula insoluble y entonces las subunidades M fijadas (isoenzimas LD2, LD3, LD4 y LD5) son eliminadas de la solución por centrifugación. EN ambos casos se mide la actividad de LD residual por el procedimiento usual para esta enzima. Este método es considerado generalmente como indicador más sensible de las elevaciones tempranas de LD1 luego de un infarto agudo de miocardio.

### **2.3 Pruebas clínicas de funcionamiento hepático.**

El hígado es un órgano complejo que realiza múltiples funciones metabólicas. Más de 100 pruebas de función hepática se han basado en los cientos de reacciones que, según se ha demostrado, ocurren en el hígado. Muchas de ellas han sido abandonadas por recientes estudios que demuestran su ineficacia.

El hígado es el órgano principal de biosíntesis y detoxificación del organismo. Las enfermedades hepáticas presentan daño en las células del parénquima, obstrucción o ambos procesos. Además, las enfermedades extrahepáticas, como las del tracto biliar, también pueden afectar los niveles séricos de metabolitos producidos en el hígado. Las pruebas funcionales del hígado incluyen primeramente la medición de la bilirrubina sérica, de los niveles de amoniaco y de ácidos biliares (ácidos cólico y quenodeoxicólico). Otras pruebas miden su capacidad biosintética, por determinación de los niveles séricos de albúmina o del tiempo de protrombina plasmática, como se indica en la tabla siguiente.

**Tabla 2-3-1. Pruebas de laboratorio empleadas para determinar la función hepática.**

<p><b>Funcionales-moléculas pequeñas.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilirrubina (conjugada y no conjugada).</li> <li>- Amoniaco.</li> <li>- Ácidos biliares.</li> <li>- Verde de indocianina.</li> </ul>	<p><b>Daño del parénquima.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fosfatasa alcalina.</li> <li>- Aspartato aminotransferasa.</li> <li>- Alanina aminotransferasa.</li> <li>- Gamma-glutamil transferasa.</li> <li>- 5"-Nucleotidasa.</li> </ul>
<p><b>Funcionales-síntesis proteica.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Albúmina.</li> <li>- Protrombina.</li> </ul>	<p><b>Cáncer.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteínas séricas totales.</li> <li>- Gamma-glutamil transferasa.</li> </ul>

Con frecuencia se emplean los niveles enzimáticos para detectar la lesión activa de células en la enfermedad de parénquima. En general, los resultados de las pruebas funcionales y enzimáticas se combinan para establecer el diagnóstico. Una aplicación del laboratorio es la discriminación entre la obstrucción intrahepática o extrahepática del conducto biliar. En estas circunstancias, una combinación de la medición de enzimas y otros metabolitos puede contribuir a la diferenciación del proceso.

### 2.3.1 Bilirrubina.

El conocimiento del metabolismo de la bilirrubina es esencial para el entendimiento de la enfermedad hepática. La bilirrubina es un producto de la hemoglobina de la cual se forma en las células del sistema reticuloendotelial. Aquí se separan la protoporfirina del hierro y las fracciones de globina de la molécula, abriéndose el anillo para formar bilirrubina. Aproximadamente el 85% de la hemoglobina se obtiene de los eritrocitos antiguos. La mayor parte del resto se produce por degradación intracorpúscular de la hemoglobina en la médula ósea (componente eritropoyético), pocas cantidades se deriva de la degradación de las proteínas, no hemoglobinas, que contienen grupo hem (catalasa, citocromos, triptófano pirrolasa, mioglobina) y quizá de la derivación de los precursores hem directamente a la producción de bilirrubina. La bilirrubina se transporta a través de la sangre hacia el hígado (íntimamente ligada a la albúmina). En el hígado, se conjuga la bilirrubina con el ácido glucurónico para formar glucurónido de bilirrubina que se excreta por el hígado al duodeno. Una vez en el intestino, la acción de las enzimas bacterianas convierte la bilirrubina en varios componentes denominados colectivamente urobilinógeno, a través de un grupo de componentes intermedios. Una parte del urobilinógeno se reabsorbe en la sangre y se vuelve a excretar por el hígado. Normalmente se excretan pequeñas cantidades por la orina.

La cuantificación de la bilirrubina permite valorar la función hepática, las anemias hemolíticas y la hiperbilirrubinemia (en el recién nacido).

La hiperbilirrubinemia ha sido clasificada por varios autores de acuerdo con la fisiopatología, la etiología o ambas. La clasificación que se usa actualmente es simple, la hiperbilirrubinemia se clasifica por la forma bioquímica como *no conjugada* y *conjugada*. La categoría *no conjugada* comprende las formas en que al menos el 80% de la bilirrubina en suero es indirecta. La categoría *conjugada* comprende la restante bilirrubina como directa.

En la tabla 2-3-1-1 se muestra el significado clínico de la hiperbilirrubinemia por la fisiopatología y la forma bioquímica.

**Tabla 2-3-1-1. Significado clínico de la bilirrubina según Fischbach.**

<p>1. La bilirrubina elevada acompañada de ictericia se puede deber a causas hepáticas, obstructivas o hemolíticas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• La ictericia hepatocelular es producida por lesión o enfermedad del parénquima hepático y se debe a:<ul style="list-style-type: none"><li>a. Hepatitis viral.</li><li>b. Cirrosis.</li><li>c. Mononucleosis infecciosa.</li><li>d. Reacciones de ciertos medicamentos como clorpromacida.</li></ul></li><li>• La ictericia obstructiva suele presentarse por la obstrucción del conducto biliar común o del conducto hepático, por cálculos o por neoplasias. Esta situación provoca elevación de bilirrubina conjugada debido a la regurgitación de bilis.</li><li>• La ictericia hemolítica se presenta cuando hay una producción exagerada de bilirrubina causada por procesos hemolíticos que elevan la bilirrubina no conjugada. Puede haber ictericia hemolítica en:<ul style="list-style-type: none"><li>a. Enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal).<ul style="list-style-type: none"><li>- Incompatibilidad de Rh.</li><li>- Incompatibilidad de ABO (Anemia hemolítica menos intensa).</li></ul></li><li>b. Anemia perniciosa.</li><li>c. Anemia de células falciformes.</li><li>d. Reacciones por transfusiones.</li><li>e. Síndrome de Crigler-Najjar (Enfermedad grave causada por una deficiencia genética de una enzima hepática necesaria para la conjugación de bilirrubina).</li></ul></li></ul>
<p>2. La bilirrubina indirecta (no conjugada) se eleva en:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anemias hemolíticas.</li><li>• Traumatismo en presencia de un gran hematoma.</li><li>• Infartos pulmonares hemorrágicos.</li><li>• Síndrome de Crigler-Najjar (raro).</li><li>• Enfermedad de Gilbert (raro; hiperbilirrubinemia conjugada).</li></ul>
<p>3. La bilirrubina directa (conjugada) se eleva en:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cáncer de cabeza de páncreas.</li><li>• Coledocolitiasis.</li><li>• Síndrome de Dubin-Johnson.</li></ul>

#### **Fundamento de la prueba.**

Los procedimientos más usados para la medición de la bilirrubina y sus fracciones son modificaciones del método de Malloy y Evelyn. Todos estos métodos emplean una variación de la reacción de bilirrubina con ácido sulfanílico diazotado en la que



se forma un cromóforo coloreado. El ácido sulfanílico diazotado reacciona con el carbono central del metileno de la bilirrubina disociándola en dos moléculas de azobilirrubina.

Las modificaciones del procedimiento de Malloy-Evelyn difieren principalmente en el pH de la reacción y en el reactivo empleado para solubilizar la fracción no conjugada (indirecta) de la bilirrubina. El método de Malloy-Evelyn se realiza a pH 1,2. A este pH la azobilirrubina es de color rojo púrpura con un máximo de absorción de 560 nm. En el método de Malloy-Evelyn más usado se utiliza el metanol como solubilizante de la fracción no conjugada aunque también se han empleado muchas otras sustancias, como dimetilsulfóxido y detergentes no iónicos.

La modificación de Jendrassik-Grof se realiza a pH 6,5 pero la absorbancia de la reacción se mide luego de la alcalinización a pH 13. A este pH el espectro de absorción de la azobilirrubina es desplazado hacia un color azul más intenso que se mide a 600 nm. En el método original de Jendrassik-Grof se empleaba benzoato de sodio-cafeína para solubilizar la bilirrubina no conjugada cuando se medía la bilirrubina total.

Las modificaciones de estos dos métodos varían principalmente en el solvente usado para solubilizar la bilirrubina no conjugada. Los solventes empleados para la determinación de las fracciones no conjugada y conjugada incluyen antipirina-metanol, urea y dimetilsulfóxido.

Los procedimientos de Malloy-Evelyn y Jendrassik-Grof han sido automatizados con buenos resultados y son los métodos más usados actualmente para el análisis de la bilirrubina.

### **2.3.2 Aspartato aminotransferasa (AST).**

La aspartato aminotransferasa (AST) es una enzima con gran actividad metabólica que existe en los tejidos, cuya concentración en hígado, corazón, músculo esquelético, riñón, cerebro, páncreas, bazo y pulmones tienen la misma cantidad por gramo de tejido húmedo. En consecuencia la liberación de la AST no es específica,

pero indica algún daño tisular, esta enzima es liberada por tanto, en la circulación cuando hay lesión o muerte celular. Cualquier enfermedad que provoque cambios en estos tejidos altamente metabólicos resultará en una elevación de la AST. La cantidad de AST en la sangre es directamente proporcional al número de células lesionadas y a la cantidad de tiempo que haya transcurrido entre la lesión y la prueba. Después de una lesión celular grave, la AST sanguínea se eleva tras las siguientes 12 horas y permanece así durante cinco días.

La determinación de AST se utiliza para valorar enfermedades hepáticas y cardíacas, se eleva en el infarto del miocardio, hepatitis aguda y crónica, cirrosis activa, necrosis hepática, carcinoma hepático, síndrome de Reye. Puede también elevarse en otras enfermedades como pancreatitis aguda, traumatismo músculo esquelético o cerebral, embolia pulmonar etc.

#### **Fundamento de la prueba.**

La aspartato aminotransferasa cataliza la transferencia de un grupo amino de aminoácidos específicos (L-glutamato o L-aspartato) a cetoácidos específicos (alfa-cetoglutarato u oxalacetato). Si bien a pH fisiológico la reacción está energéticamente favorecida hacia la formación de L-aspartato y alfa-cetoglutarato, in vivo la reacción se desplaza hacia la derecha para proporcionar una fuente de nitrógeno para el ciclo de la urea. El glutamato producido es deaminado por la glutamato deshidrogenasa dando amoniaco y regenerando alfa-cetoglutarato.

Dos métodos para el análisis de AST son los más usados. La determinación mediante la reacción acoplada de oxaloacetato con 2,4 dinitrofenilhidrazina (2,4 DNFH) que forma una hidrazona azul. En este método como en todos los otros, es necesario forzar la reacción hacia los productos energéticamente menos favorecidos, de los cuales solo el oxalacetato se determina fácilmente. En el segundo método descrito por Karmen, también se mide oxaloacetato que se convierte en malato mediante la malato deshidrogenasa (MDH). Para seguir la reacción se mide la disminución de la absorbancia a 340 nm, causada por el consumo de NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido) en la segunda reacción. La mayoría de los

laboratorios emplean la reacción de Karmen. Al seleccionar un método de rutina para uso clínico, con frecuencia se debe elegir entre exactitud y practicabilidad. Afortunadamente este no es el caso cuando se trata de medir la AST. El método con reacción enzimática acoplada, tiene las características de simplicidad y rapidez que lo hacen el método de elección para las mediciones de rutina.

### **2.3.3 Alanina aminotransferasa (ALT).**

A diferencia de la aspartato aminotransferasa, la mayor parte de la actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) del tejido hepático se encuentra en forma de una enzima citoplasmática soluble.

La enzima ALT tiene concentración muy elevada en el hígado, mientras que en el corazón, el músculo y en el riñón esta concentración es relativamente baja, a pesar de lo cual la enzima no es específica de la enfermedad hepática. Se le emplea como parte de una serie de enzimas para establecer la existencia de una lesión hepática. La determinación de ALT se utiliza para diagnosticar hepatopatías y para vigilar la evolución del tratamiento de la hepatitis, cirrosis posnecrótica activa y los efectos del tratamiento medicamentoso. La ALT también ayuda a distinguir entre ictericia hemolítica e ictericia producida por problemas hepáticos.

#### **Fundamento de la prueba.**

La alanina aminotransferasa cataliza la transferencia de un grupo amino entre L-alanina y L-glutamato; los cetoácidos correspondientes en este proceso son alfa-cetoglutarato y piruvato. In vivo esta reacción se desplaza hacia la derecha para proveer una fuente de nitrógeno para el ciclo de la urea. El piruvato generado está disponible para entrar al ciclo del ácido cítrico, mientras que el glutamato es deaminado (reacción catalizada por la glutamato deshidrogenasa) dando amoníaco y alfa-cetoglutarato.

La reacción es reversible; el equilibrio químico favorece la formación de alanina y alfa-cetoglutarato, pero dada la relativa dificultad de la determinación de estos

productos. las técnicas analíticas fuerzan la reacción inversa para permitir la determinación de piruvato.

Los dos métodos más comunes para el análisis de ALT en el laboratorio clínico de rutina son: el método de Reitman-Frankel que consiste en la medición de la actividad de ALT por conversión del producto de reacción, piruvato, a su hidrazona; y el método de Wróblewski en el cual se acopla la reacción de ALT a la de lactato deshidrogenasa (LD), determinando los productos de esta última. En el procedimiento con 2,4 dinitrofenilhidrazina (2,4DNFH) el suero se incuba con L-alanina y alfa-cetoglutarato; luego de un cierto periodo se detiene la reacción y el piruvato recientemente formado se hace reaccionar con 2,4 DNFH obteniéndose la correspondiente hidrazona. Luego de la condensación, se alcaliniza la mezcla de reacción, obteniéndose un color azul debido a la forma aniónica de la hidrazona. En el otro procedimiento, el producto de reacción medido es el NADH. Se agregan LD y sus cofactores permitiendo la conversión enzimática de piruvato a lactato con la oxidación simultánea del NADH. La desaparición del NADH es seguida por espectrofotometría (a 340 nm). La técnica que emplea reacciones enzimáticas acopladas con medición ultravioleta continua de la desaparición de NADH es el método de elección para el análisis clínico de ALT. El enfoque cinético es superior en términos de especificidad, carencia de interferencias, linealidad, reproducibilidad y rapidez.

#### **2.4 Reacciones adversas de medicamentos que alteran pruebas clínicas de laboratorio.**

Los valores anormales de las pruebas de laboratorio en cualquier paciente pueden explicarse de acuerdo a la enfermedad que padece, sin embargo hay otros factores que pueden alterar dichas pruebas: la dieta, los medicamentos y otros, como se indica a continuación:

Las sustancias que alteran las pruebas clínicas pueden ser de origen endógeno y exógeno.

- Metabolitos producidos en condiciones patológicas, tales como diabetes mellitus, mieloma múltiple, hepatitis, etc.
- Compuestos administrados durante el tratamiento del paciente, tales como medicamentos, nutrición parenteral, anticoagulantes, etc.
- Sustancias ingeridas por el paciente, tales como el alcohol, drogas, suplementos nutricionales, alimentos y bebidas, etc.
- Sustancias agregadas durante la preparación de especímenes, tales como anticoagulantes, conservadores, estabilizadores, etc.
- Contaminantes introducidos durante el manejo de especímenes, tales como crema para manos, talco de los guantes, separadores de suero, etc.
- Los especímenes por sí solos, por sus propiedades físicas y químicas que difieren del espécimen ideal.

Los efectos adversos en la alteración de las pruebas, pueden conducir a errores en el diagnóstico, seguimiento o tratamiento de las enfermedades. Al realizarse las pruebas de laboratorio, algunos factores como la dieta, pueden ser controlada en la mayoría de los casos, no así, los medicamentos, por lo que el médico debe estar informado de cualquier efecto colateral potencial de estos, y en la prescripción debe tener la asistencia del farmacéutico, incluso para decidir sobre los próximos tratamientos farmacológicos.

Muchos medicamentos tienen mecanismos de acción complicados por los que pueden afectar uno o varios órganos; no es sorprendente que algunos medicamentos que están dirigidos a ciertos sistemas bioquímicos, tengan efecto en otros. Muchos de estos efectos son conocidos antes de que un nuevo medicamento sea puesto en el mercado, pero también muchos efectos son evidentes hasta que el medicamento ha sido usado en muchos pacientes.

En la tabla 2-4-1 se presentan las clases de medicamentos que pueden alterar pruebas clínicas de los órganos más afectados. En las pruebas clínicas del corazón las reacciones adversas son menos frecuentes.

**Tabla 2-4-1.** Reacciones adversas comunes de los medicamentos en pruebas clínicas de laboratorio de los órganos investigados.

<b>Clase de medicamento.</b>	<b>Pruebas clínicas de los órganos.</b>
• Analgésicos.	Riñón. Hígado.
• Antibióticos.	Riñón.
• Anticonvulsivantes.	Hígado.
• Antiinflamatorios (no esteroides).	Riñón.
• Bloqueadores beta-adrenérgicos.	Riñón.
• Cardiotónicos.	Riñón.
• Anticonceptivos (orales).	Hígado.
• Corticoesteroides.	Hígado.
• Diuréticos.	Riñón. Hígado.
• Sales de oro.	Riñón. Hígado.
• Antagonistas beta <sub>2</sub> receptores.	Hígado.
• Sales de litio.	Riñón.
• Inhibidores de la monoamino oxidasa.	Hígado.
• Antituberculosos.	Hígado.

Para poner en claro los efectos bioquímicos se requiere un planteamiento sistemático en donde puede observarse que muchos medicamentos no solo tienen un efecto sobre sistemas bioquímicos sino también en sistemas analíticos. Muchos de los cambios bioquímicos no previstos, no necesariamente tienen reacciones adversas en los

pacientes. *per se*, sino que tienen solamente influencia en los resultados de las pruebas del laboratorio.

La información de la farmacocinética y el metabolismo del medicamento es importante como:

- Vía de administración.
- Metabolitos formados.
- Concentración del medicamento y/o metabolitos en sangre.
- Porcentaje de unión a proteínas en suero.
- Naturaleza de la unión a proteínas.
- Vías de eliminación.
- Velocidad de aclaramiento.

Algunos casos estudiados sugieren alguna asociación entre el uso de medicamentos y el incremento de riesgo sobre todo, de enfermedad crónica renal y hepática, que cardíaca. En hombres sanos que usan frecuentemente algunos medicamentos (por ejemplo analgésicos) se elevan los niveles en pruebas clínicas hepáticas y renales usando acetaminofén, aspirina y otros anti-inflamatorios. Otros factores como edad, obesidad, hipertensión, colesterol elevado, diabetes, actividad física y el uso de otros medicamentos eleva el riesgo. El uso moderado de estos medicamentos no se asocia con un incremento en el riesgo de disfunción renal y hepático, sin embargo, hay personas aparentemente sanas que los usan frecuentemente como ya se dijo, y por su modo de vida o por otras causas, pueden tener daño crónico totalmente asintomático y que cuando requieren de algún estudio clínico de laboratorio, se detectan valores por encima de los normales. Estas reacciones adversas no influyen directamente sobre efectos biológicos o métodos analíticos, pero deben tomarse en cuenta en los estudios clínicos por parte del médico y que quizás no requieran tratamiento farmacológico, pero sí de otros cuidados para que no se agrave el daño.

La interferencia es calculada relativa a la medición del analito con un control o con un pool. En algunos casos, el pool puede contener cantidades de interferentes endógenos, la concentración promedio de la sustancia en la población de pacientes de

los cuales el pool fue obtenido. Los ejemplos comunes son bilirrubina, hemoglobina, proteínas y lípidos.

Algunos métodos compensan o corrigen el efecto de la concentración de sustancias que interfieren en las determinaciones. Los planteamientos típicos incluyen el pretratamiento del espécimen, determinaciones con blanco, calibración basada en el suero y corrección matemática. El error se presenta cuando la concentración de las sustancias que interfieren es más grande o más baja que su concentración promedio en los especímenes de los pacientes.

“Por ejemplo en un ensayo de medicamento afectado por proteínas muestran una desviación de 0.05 micromol/L por 1.0 g/dL de proteínas. Desde la concentración promedio de proteínas en un suero es de 7.0 g/dL, la desviación relativa a un pool de proteínas libres debe ser de 0.35 micromol/L. Si la desviación media fue eliminada por uno de los métodos que corrigen el error, sin embargo, el efecto de las proteínas en un espécimen individual es de +/- 0.05 micromol/L por cada g/dL de incremento / decremento en la concentración de proteínas relativa a la concentración media de proteínas de 7.0 g/dL. La desviación de un suero de 7.5 g/dL de proteínas es de solo +0.025 micromol/L. A una concentración de proteínas más baja de 7.0 g/dL, el resultado del medicamento para cada espécimen de paciente mostrará una pequeña desviación positiva o negativa, dependiendo de la concentración de proteínas.” 31

Un cambio en el analito o en su concentración, previo al análisis es comúnmente determinado como “efecto preanalítico”. Tales efectos pueden interferir con el uso clínico de un resultado de laboratorio, pero estos no son interferencias analíticas. A menos que se especifique lo contrario, un método debe medir todo el analito existente en la muestra en el tiempo de análisis, a pesar de su origen.

Ejemplos comunes de efectos preanalíticos:

- Efectos del medicamento *in vivo* (efecto biológico), tales como cambios en la concentración de hormonas en circulación en respuesta al medicamento.
- Alteración química del analito por hidrólisis, oxidación, etc.
- Alteración física del analito, tales como desnaturalización de enzimas.



- Evaporación o dilución del espécimen.
- Contaminación con analitos adicionales (p. ej. sales de infusión intravenosa, pérdida de glucosa por contacto prolongado con un coágulo, o hemólisis).

#### **2.4.1 Reacciones adversas en los procesos biológicos.**

Los medicamentos pueden afectar los sistemas fisiológicos directamente como resultado de su acción terapéutica, pero también pueden tener efectos indirectos benéficos o adversos en sistemas bioquímicos; ambos efectos son llamados como efectos biológicos. Su evaluación individual es importante con respecto a algunos parámetros en donde tienen efectos. La información de los efectos biológicos de los medicamentos facilita la interpretación de los resultados del laboratorio en pacientes sometidos a terapia farmacológica.

Algunos factores externos tienen influencia en la concentración de componentes bioquímicos; así dependiendo de los componentes, se consideran varias precauciones. Entre las condiciones críticas se encuentran: la postura, el tiempo de ayuno, el tiempo después de la administración del medicamento y la actividad física (por ejemplo el nivel de estrés).

Los efectos biológicos son diversos y es difícil su evaluación y clasificación. Algunos ejemplos son:

- Unión competitiva a proteínas.
- Inhibición de la síntesis de sustancias en el organismo.
- Incremento en la síntesis de enzimas que metabolizan el medicamento.
- Efecto en mecanismos de secreción.

Los efectos biológicos de los medicamentos son normalmente los primeros en estudiarse. Estos cambios biológicos son provocados por mecanismos bioquímicos *in vivo*. Es necesaria una información detallada y completa del medicamento que es administrado para interpretar y evaluar las variaciones relacionadas con este. El conocimiento del metabolismo y la farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación y eliminación) facilita el entendimiento de los efectos sobre la

naturaleza de unión a proteínas y la inducción o inhibición potencial de enzimas. Muchos pacientes son tratados con más de un medicamento, por consiguiente la posibilidad de interacciones con otros medicamentos deben tomarse en cuenta.

#### **2.4.2 Reacciones adversas en los procedimientos analíticos.**

“El error analítico total consiste principalmente en la contribución de la imprecisión, el método y la muestra. Las evaluaciones del método estiman frecuentemente las dos primeras. La muestra (como interferencia) es frecuentemente revisada como un problema aislado con muestras específicas, antes que como interferencias cuantificables del método. Desde el punto de vista de la evaluación del método, la susceptibilidad a las interferencias causadas por los errores aleatorio y sistemático, pueden ser cuantificados estadísticamente como componentes del error analítico total.

- Para una población de pacientes, el promedio de la concentración de sustancias que interfieren en los especímenes puede causar un sesgo sistemático, el cual debe ser incluido en el estimado para el método. Las desviaciones individuales de este promedio contribuyen a un error aleatorio total observado en una comparación con método más específico. Para algunos métodos, los efectos de interferencia aleatoria, excede la imprecisión como el origen del error aleatorio dominante.
- Para un paciente individual, las sustancias que interfieren causa una desviación dependiente de sus concentraciones en el espécimen del paciente. Los cambios de las desviaciones como cambios de la concentración interferente, por ejemplo, el esperado para el aclaramiento o metabolismo. El cambio resultado en la desviación puede ser erróneamente interpretado como un cambio en la condición del paciente.”<sup>31</sup>

Los mecanismos de interferencia de los medicamentos en los procedimientos analíticos no están establecidos, pero la interferencia puede establecerse mediante dos planteamientos básicos para evaluar la susceptibilidad de los métodos a ésta. Cada

uno tiene sus ventajas y sus limitaciones, pero proporcionan información complementaria. Los dos planteamientos son:

- Evaluación del efecto de las sustancias que interfieren agregadas al espécimen de interés
- Evaluación de la desviación individual de los especímenes representativos del paciente en comparación a un método altamente específico.

Para evaluar el efecto de las sustancias, se adiciona una sustancia que interfiere a un pool de espécimen y evaluar su relativa desviación a una porción del pool como control. La evaluación de muchas sustancias que interfieren en relativamente altas concentraciones en el “peor caso”, se pueden simular. Si el efecto observado no es clínicamente significativo, cualquier desviación causada por la sustancia carece de importancia.

Las interferencias en los procedimientos analíticos del medicamento se llevan a cabo *in vitro* y son poco reportadas. Estas interferencias son debidas a la acción directa del medicamento o sus metabolitos por sus propiedades físicas, químicas o farmacocinéticas. Estos fenómenos deben investigarse antes de evaluar cualquier efecto biológico *in vivo*. Debe señalarse que sustancias endógenas del organismo también pueden interferir con la técnica analítica, así como los anticoagulantes o conservadores de muestras.

Los mecanismos de interferencia en los procedimientos analíticos pueden ser por diferentes vías:

- Efectos químicos. La sustancia que interfiere puede suprimir la reacción por competición con los reactivos o inhibición de reacciones indicadoras.
- Efectos físicos. La sustancia que interfiere puede tener propiedades similares al del analito, tales como fluorescencia, color, dispersión de la luz, capacidad de elusión o respuesta eléctrica que son detectados y medidos.
- Efectos de matriz. La sustancia que interfiere puede alterar las propiedades físicas de la matriz del espécimen, tales como viscosidad, tensión superficial, turbidez o

fuerza iónica, causando un cambio aparente en la medición de la concentración del analito.

- Inhibición enzimática. La sustancia que interfiere puede alterar la actividad de una enzima (analito o reactivo) por activadores metálicos unidos al sitio catalítico u oxidación por grupos sulfhidrilo. La sustancia que interfiere también puede competir por el sustrato de la enzima. Por ejemplo, la adenilato ciclasa compete con la creatin cinasa por el ADP (adenina difosfato), y así tener una medición falsa de la creatin cinasa en algunos métodos.
- Efectos no especificados. La sustancia que interfiere puede reaccionar de alguna manera con el analito, y ser un efecto no específico diferente a la interferencia. Algunos ejemplos comunes son: reacción de ceto-ácidos en picrato alcalino en los métodos de determinación de creatinina; reacción de indoxil sulfato en algunos métodos de diazobilirrubina.
- Reactividad cruzada. Una sustancia interferente que es estructuralmente similar a un antígeno puede tener "reacción cruzada" con anticuerpos en métodos inmunoquímicos; "es una reacción no específica." Por ejemplo, La cafeína es medida por algunos métodos para teofilina. El grado de reactividad cruzada es considerado como una medida de la especificidad de un método inmunoquímico, pero no es una medida útil de susceptibilidad de interferencia.
- Sustitución de agua. Sustancias no acuosas (proteínas y lípidos) afectan las mediciones basadas en la actividad por cambio en el volumen del plasma. Estos efectos no son considerados como interferencia si se desea la medición de la concentración del analito como concentración en plasma de agua.

Con frecuencia los fármacos se transforman en metabolitos y cualquier investigación de interferencias analíticas será guiada por el metabolito específico y su naturaleza química. Así, el fármaco o sus metabolitos pueden interferir por sus concentraciones altas y por su reactividad.

Las sustancias del medicamento que pueden ocasionar reacciones adversas en las pruebas clínicas son:

- Principio activo. Este es usualmente material puro proporcionado por la industria manufacturera con el código si la sustancia está enlistada en la farmacopea. En casos seguros, el principio activo es el mejor metabolito.
- Formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones farmacéuticas algunas veces pueden contener sustancias que interfieren analíticamente. Algunas de estas son las siguientes:
  - Excipientes (lactosa, almidón, etc.).
  - Agentes colorantes y saborizantes.
  - Compuestos metálicos (óxido de zinc, óxido de titanio, etc.).
  - Conservadores. Agentes antioxidantes o reductores (ácido ascórbico, sulfito de sodio, etc.).
  - Bactericidas y fungicidas (fenol, metil- y propil-p-hidroxibenzoato, etc.).

Tales sustancias deberán ser estudiadas y evaluadas por separado en interferencias analíticas por los investigadores del tema.

En las características físicas, químicas y farmacocinéticas es necesario conocer la estructura química y sus propiedades como:

- Forma (cristalina, amorfa, etc.).
- Color (absorción de luz).
- Solubilidad.
- Estabilidad (en estado sólido y en solución).
- Reactividad redox.
- Concentración de ión hidrógeno (pH).
- Capacidad de complejación.

Las interferencias también dependen de los métodos analíticos empleados en las determinaciones de los analitos, estos deben ser descritos con detalle en la ejecución de la prueba. Deben especificarse el principio del método, reactivos, técnicas e instrumentos usados, la precisión y exactitud, la detección de los límites de cuantificación y la especificidad y sensibilidad del método.

### **2.4.3 Mecanismos de algunos fármacos que alteran pruebas clínicas de laboratorio en los procesos biológicos.**

#### **Acido acetilsalicílico y diclofenaco.**

Los efectos del grado de dosis de ácido acetilsalicílico y diclofenaco potásico en aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y bilirrubina se investigaron en ratas. Los resultados muestran un incremento significativo de los parámetros bioquímicos mencionados en el tratamiento con ambos medicamentos de los animales. Estos efectos dependen de la dosis y las implicaciones bioquímicas de los resultados todavía son discutidos, sin embargo los efectos biológicos deben ser considerados aunque no se hayan demostrado en humanos. Tampoco se ha demostrado su mecanismo, por lo que no se han mencionado las alteraciones del ácido acetilsalicílico y del diclofenaco sobre pruebas de laboratorio en el apartado de las reacciones adversas de estos medicamentos en la bibliografía especializada en este tema. (20)

#### **Albúmina.**

La administración de la albúmina está indicada específicamente en quemaduras, shock hipovolémico, traumático y/o hemorrágico, hipoproteinemia, ya sea por pérdida de grandes cantidades de proteína por la orina (síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica, glomerulosclerosis) o por deficiencia en la síntesis proteica (cirrosis hepática, deficiencias hereditarias).

El papel más importante de la albúmina se debe a sus propiedades oncóticas, de ahí su importancia en la regularización del volumen de sangre circulante. En estos casos especiales, la administración de albúmina puede interferir en sus valores totales cuando se realiza su determinación en el laboratorio. Esto se debe, a que la albúmina es el principal medio de transporte de metabolitos en el torrente sanguíneo y para la conjugación de la bilirrubina en el hígado (como ya se dijo) es necesaria la unión a la albúmina, y por ende habrá mayor conjugación y mayor eliminación vía renal de bilirrubina conjugada o directa; en el caso por supuesto, de que haya daño hepático cuando se administra albúmina en estas circunstancias. Los valores de bilirrubina

total y libre (indirecta o no conjugada) en el suero decrecen y aumenta la bilirrubina conjugada en la orina; es por esto que la administración de albúmina esta indicada también en la enfermedad hemolítica del recién nacido ya que la bilirrubina libre es potencialmente neurotóxica, e indicada en la intoxicación por barbitúricos por la propiedad fijadora que presenta. La albúmina es un claro ejemplo de la alteración de medicamentos en pruebas clínicas por efecto biológico. (18)

#### **Anticonceptivos orales.**

Los anticonceptivos orales más comúnmente usados, pueden producir efectos biológicos en pruebas bioquímicas determinadas en el laboratorio clínico. El efecto depende de los diferentes tipos de anticonceptivos orales y por supuesto de la edad, peso etc., pero sobre todo del consumo de alcohol y tabaco (aumenta el riesgo de efectos cardiovasculares serios, aparte de las pruebas clínicas). Se ha encontrado que algunos parámetros bioquímicos se elevan y otros decrecen; la bilirrubina y la aspartato aminotransferasa (AST) son de los analitos que decrecen, pero no está bien definido el mecanismo del efecto biológico por el cual se alteran la bilirrubina y la aspartato aminotransferasa. Los cambios de otros analitos hepáticos no son significativos. (19, 24)

#### **Beclometasona.**

La beclometasona es un agente antiinflamatorio esteroide, tiene una acción antiinflamatoria glucocorticoidea en la mucosa bronquial. Está indicado como auxiliar en el tratamiento del asma bronquial así como en los padecimientos inflamatorios crónicos de las vías aéreas clasificadas como EPOC, como la bronquitis crónica.

La morbilidad y mortalidad por asma se ha incrementado, una de las posibles causas es el excesivo uso de beta agonistas. El efecto del tratamiento en niños, con beclometasona sola con dosis ordinarias de 400 microgramos por día y en combinación con salbuterol con 100 microgramos, se observa un incremento significativo con ambos tratamientos de creatin cinasa fracción MB (CK-MB), pero sin cambios clínicos; no se puede decir que tiene efectos adversos cardiotoxicos por

la sola presencia de la elevación de la CK-MB. Sin embargo, el mecanismo del efecto de la elevación de la enzima no está definido. (25)

#### **Cimetidina.**

La cimetidina es un antagonista competitivo reversible de las acciones de la histamina que se ejercen sobre los receptores H<sub>2</sub>, es selectiva en su acción y prácticamente no influye en los efectos de la histamina mediados por H<sub>1</sub>. La acción más importante de la cimetidina es la inhibición de la secreción gástrica por la competición con la histamina a nivel de los receptores H<sub>2</sub> de las células parietales del estómago. También inhibe la secreción gástrica estimulada por alimentos. La histamina ejerce característicamente en el hombre un efecto principalmente dilatador sobre los vasos sanguíneos más finos dando como consecuencia una hipotensión mediado por receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>, y solo se anulan con una combinación de bloqueadores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>.

Se han reportado casos de retención urinaria con el uso de cimetidina, probablemente por vasoconstricción de capilares renales. La cimetidina puede bloquear la secreción tubular de creatinina aunque no es significativo debido a que son cantidades muy pequeñas que se secretan, pero probablemente la elevación de los valores de la creatinina aumenta por la acción antihistamínica del medicamento que inhibe la excreción, aumentando en el suero, por lo que en una cuantificación de la creatinina haya resultados falsos positivos que no corresponden a patología del riñón. (8,26)

#### **Flurbiprofeno.**

El flurbiprofeno es un agente antiinflamatorio no esteroide que ha mostrado propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. El mecanismo de acción no se ha demostrado por completo. El flurbiprofeno puede causar retención de fluidos y edema; su efecto en la función renal se observa con la medición del aclaramiento de creatinina haciendo un control de peso y presión sanguínea que pueden afectar la medición. Hay un decremento del aclaramiento de creatinina en comparación con una base de referencia normal, y por tanto hay una baja en la velocidad de filtración glomerular (VFG). Esto se observó en un estudio en donde se



administraron 50 mg cuatro veces al día por 27 días de flurbiprofeno en pacientes con insuficiencia renal moderada. Aunque el mecanismo no está establecido, el aclaramiento de creatinina es un buen parámetro para medir la retención de líquidos y por ende de edema con la administración de flurbiprofeno. (22)

#### **Pravastatina.**

Es uno de los compuestos de la nueva clase de hipolipemiantes, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los cuales reducen la biosíntesis de colesterol. Estos compuestos son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, limitando en un paso inicial la biosíntesis de colesterol.

La terapia con pravastatina debe ser considerada como parte de la intervención sobre múltiples factores en los pacientes que tienen riesgo elevado para desarrollar enfermedad vascular aterosclerótica debido a hipercolesterolemia. En estudios en animales e *in vitro* han demostrado que pravastatina muestra selectividad tisular, ya que la actividad inhibitoria es más alta en los tejidos con una síntesis de colesterol más elevada como el hígado.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se han asociado con anomalías bioquímicas de la función hepática, se han presentado incremento en las enzimas hepáticas de menos de tres veces del límite superior normal durante la terapia con pravastatina. El significado de estos cambios, los cuales generalmente se presentan durante los primeros meses del tratamiento, es desconocido. En la mayoría de los pacientes tratados con pravastatina en las pruebas clínicas, las cifras disminuyen a los niveles antes del tratamiento, aún cuando se continúa la terapia a la misma dosis. El incremento de las transaminasas es significativo. Las elevaciones no se asocian con síntomas o signos clínicos de enfermedad hepática. (15)

#### **Propiltiouracilo.**

Los fármacos antitiroideos que tienen utilidad clínica son tioamidas; el propiltiouracilo puede considerarse el prototipo. El propiltiouracilo inhibe la formación de hormonas tiroideas produciendo con el tiempo una baja de las reservas

de tiroglobulina iodada cuando la proteína se hidroliza y las hormonas se liberan a la circulación. Solo cuando la hormona preformada se agota y las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes comienzan a bajar, los efectos clínicos se hacen manifiestos.

Los cambios en los resultados de las pruebas bioquímicas del hígado se pueden presentar en pacientes hipertiroideos con terapia antihipertiroidea. Las anomalías en las pruebas clínicas se observan después de 6 semanas de tratamiento con propiltiouracilo. Se elevan los niveles de alanina y aspartato aminotransferasas y otras enzimas hepáticas, posiblemente inducidas por el fármaco antihipertiroideo. La edad, el sexo, el tipo de bocio (difuso o multinodular) y la presencia o ausencia de las anomalías de las pruebas bioquímicas hepáticas en el diagnóstico, no son significativos en la posibilidad de la elevación en las pruebas hepáticas inducidas por propiltiouracilo. Estos datos sugieren que las anomalías de las pruebas hepáticas son frecuentemente encontradas cuando se diagnostica el hipertiroidismo. Sin embargo, la presencia o ausencia de estas anomalías no predicen elevaciones en los resultados de las pruebas hepáticas, los cuales son posiblemente inducidos por propiltiouracilo durante la terapia. No se encuentran signos o síntomas de daño hepático durante la terapia, pero no se ha determinado el mecanismo de la elevación de las pruebas. (23)

#### **2.4.4 Mecanismos de algunos fármacos que alteran pruebas clínicas de laboratorio en los procedimientos analíticos.**

Los estudios de las interferencias de medicamentos son necesarios y debe ser parte integral de la evaluación de métodos e instrumentos. La concentración de los medicamentos en sangre y orina varía de acuerdo al uso clínico, y a las condiciones patológicas y fisiológicas; esto presenta un problema tanto para los profesionales en las determinaciones analíticas como para la industria del diagnóstico, pues las concentraciones altas y la naturaleza química del fármaco o sus metabolitos (o los

componentes de la formulación del medicamento) pueden interferir con las pruebas de laboratorio.

Los estudios de los efectos de los medicamentos sobre los procedimientos analíticos de las pruebas clínicas de laboratorio han sido escasos, sin embargo de los estudios que se han realizado, se han preparado listas de fármacos con sus concentraciones en suero/plasma y orina, que pueden ser usadas para evaluar el rendimiento de métodos de laboratorio clínico (tablas 2-4-4-1 y 2-4-4-2).

Los criterios usados para seleccionar los fármacos en los estudios *in vitro* son:

- Fármaco de interferencia conocida.
- Uso clínico frecuente.
- Absorción de luz a una longitud de onda cerrada para la medición en la prueba.

**Tabla 2-4-4-1.** Lista de fármacos recomendados para estudios de interferencia *in vitro* en métodos de química clínica usando suero o plasma como muestra.

Agente activo soluble en suero o plasma.	Uso clínico.	Concentración C <sub>1</sub> (mg/dL)	Concentración C <sub>2</sub> (mg/dL)
Acetaminofén.	Analgésico.	200	20
Acetilcisteína.	Mucolítico.	150	30
Ácido acetilsalicílico.	Analgésico.	1000	300
Ampicilina sódica.	Antibiótico.	1000	200
Ácido ascórbico.	Vitamina.	300	30
Cefoxitina.	Antibiótico.	2500	250
Ciclosporina.	Inmunosupresor.	5	1
Doxiciclina.	Antibiótico.	50	10
Heparina.	Anticoagulante.	5000 U	10 U
Ibuprofeno.	Analgésico.	500	50
Intralipido.	Suplemento.	10000	2000
Levodopa.	Antiparkinsoniano.	20	4
Metildopa.	Antihipertensivo.	20	4
Metronidazol.	Antiparasitario.	200	10
Fenilbutazona.	Analgésico.	400	100
Rifampicina.	Antibiótico.	60	20
Teofilina.	Vasodilatador.	100	1

**Tabla 2-4-4-2.** Lista de fármacos recomendados para estudios de interferencia *in vitro* en métodos de química clínica usando orina como muestra.

Agente activo soluble en suero o plasma.	Uso clínico.	Concentración C <sub>1</sub> (mg/dL)	Concentración C <sub>2</sub> (mg/dL)
Acetaminofén.	Analgésico.	3000	500
Acetilesteína.	Mucolítico.	10	1
Ácido salicílico. <sup>1</sup>	Analgésico.	6000	100
Ácido ascórbico.	Vitamina.	4000	400
Cefoxitina de sodio.	Antibiótico.	12000	2000
Sulfato de gentamicina.	Antibiótico.	400	80
Ibuprofeno.	Analgésico.	4000	500
Levodopa.	Antiparkinsoniano.	1000	250
Metildopa.	Antihipertensivo.	2000	200
Ofloxacina.	Analgésico.	900	100
Fenazopiridina.	Analgésico.	300	50
Tetraciclina.	Antibiótico.	300	100

1. Metabolito del ácido 4-aminosalicílico y ácido salicílico.

Para los estudios en orina, si los metabolitos son excretados en lugar del fármaco como tal, debe usarse el mayor de ellos, sin embargo esto está sujeto a su disponibilidad.

Para revelar la potencial interferencia *in vitro*, se usa una concentración alta del fármaco (C<sub>1</sub>). C<sub>1</sub> representa una concentración tóxica y donde la interferencia es identificada con la validación de la ejecución del experimento usando la concentración terapéutica del fármaco (C<sub>2</sub>).

En el seguimiento de los analitos en suero, no muestran interferencia a concentraciones altas y terapéuticas cuando se usan los métodos descritos en la tabla 2-4-4-3: aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa. La interferencia de los fármacos a concentración terapéutica en suero, se observa en creatin cinasa-MB, bilirrubina total, creatinina y ácido úrico. La interferencia también se observa en orina a concentración terapéutica en proteínas.

**Tabla 2-4-4-3.** Analitos y métodos usados para observar interferencia de fármacos en suero.

Analito.	Método.	Actividad o concentración	Unidades.	Límite de interferencia. (%)	Interferencia causada por.
ALT	P-5-P	19	U/L	+/-20	Doxiciclina
AST	P-5-P*	23	U/L	+/-20	
CK-MB	NAC	7	U/L	+/-20	Doxiciclina
LD	SFBC*	365	U/L	+/-20	
Bilirrubina total	Jendrassik-Grof	0.62	mg/dL	+/-10	Rifampicina
Creatinina	Jaffe	0.93	mg/dL	+/-10	Cefoxitina
Urea	GIDH/ureasa	37	mg/dL	+/-10	Dobesilato de Ca
Ácido úrico	PAP $\square$ ricaza	5.3	mg/dL	+/-10	Levodopa Metildopa Tetraciclina

**Tabla 2-4-4-4.** Analitos y métodos usados para observar interferencia de fármacos en orina.

Analito.	Método.	Actividad o concentración.	Unidades.	Límite de interferencia.	Interferencia causada por.
Creatinina	Jaffe	163	mg/dL	+/-10	Ofloxacina
Urea	GIDH/ureasa	2378	mg/dL	+/-10	Metildopa
Proteínas	Cloruro de benzetonio	0.31	mg/dL	+/-15	Ác. ascórbico Fenilbutazona

\* No hay interferencia en estos métodos.

En la mayoría de los analitos no se muestra interferencia uniforme a altas concentraciones de fármaco como por ejemplo en una sobredosis. Esto debe tranquilizar a los laboratorios clínicos y a los fabricantes de reactivos analíticos.

Las interferencias de fármacos pueden ser engañosas en algunas situaciones clínicas ilustradas como sigue:

- La levodopa es metabolizada por sustancias endógenas, ácido dihidroxifenilacético y ácido homovanílico. Claramente, esto hace el uso de metabolitos en el estudio de la interferencia de los fármacos se dificulten. La interferencia puede por lo tanto, ser mediada por los procesos patológicos que producen los metabolitos o por la interferencia del fármaco.
- Los metabolitos de ibuprofeno, ácido (+)-2-[p-(2-hidroxi-etil-propil)fenil]propiónico y ácido (+)-2-[p-(2-carboxi-propil)fenil]propiónico no han sido estudiados. El uso del fármaco como tal, en lugar de sus metabolitos no puede reflejar adecuadamente las condiciones fisiológicas y puede por lo tanto ser engañoso.

La interferencia en los métodos de creatin cinasa-MB y bilirrubina total se observan en concentraciones bajas de los analitos, por lo que no pueden ser evidentes en altas concentraciones.

Los mecanismos de interferencia no han sido investigados pero debe hacerse en el futuro.

A continuación se presentan algunos medicamentos con sus probables mecanismos de interferencia sobre los métodos analíticos.

#### **Acido ascórbico.**

El ácido ascórbico se recomienda para el tratamiento y prevención de los síntomas del escorbuto. Tiene actividad antioxidante y se oxida de manera reversible a ácido dehidroascórbico. Esta propiedad de oxidación-reducción es importante para establecer un ambiente apropiado para llevar a cabo reacciones biológicas *in vivo* o reacciones sobre el método *in vitro*, en las que participen otros reactivos.

La cuantificación urinaria de ácido úrico ayuda a la evaluación de piedras renales, gota y desordenes metabólicos del metabolismo de las purinas. El método más común de cuantificación de ácido úrico urinario se basa en la reacción de la uricasa con el ácido úrico y alantoina y el peróxido de hidrógeno que es acoplado a la

formación de color por la peroxidasa. En la evaluación, se hace un cambio en el método en el cual inicialmente la reacción de la uricasa es medida espectrofotométricamente y luego el acoplamiento en el método de la peroxidasa. Se considera una interferencia en la reducción de sustancias por el método de acoplamiento de la peroxidasa por una alta concentración de ácido ascórbico, en el cual hay un decremento de los valores, proporcional a la concentración del ácido ascórbico. Algunos estudios demuestran que el ácido dehidroascórbico, la forma oxidada del ácido ascórbico, también causa una interferencia aunque más débil sobre la medición del ácido úrico.

Cualquier paciente que ingiere vitamina C como suplemento, es probable que tenga niveles elevados de ácido ascórbico y puede interferir en la determinación de ácido úrico por el método de la peroxidasa acoplada.

También puede interferir en la detección de glucosuria en pacientes diabéticos, con lo cual es posible que no concuerde con las determinaciones en suero. (15, 29)

#### **Etodolaco.**

El etodolaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroide con propiedades analgésicas y antipiréticas. Cuando los niveles de bilirrubina en orina de muestras de pacientes tratados con etodolaco se determinan con el método analítico de diagnóstico diazo de Malloy y Evelyn donde se forma azobilirrubina, da reacción positiva. Sin embargo la concentración de bilirrubina en suero en los pacientes está en un rango normal. Los resultados indican que la reacción positiva en las muestras de orina de pacientes tratados el fármaco, es falsa y causada por metabolitos fenólicos urinarios de etodolaco. Para identificar estas sustancias que dan reacción falsa positiva en las muestras de orina, los metabolitos urinarios de etodolaco se extrajeron con acetato de etilo. El extracto fue inyectado en una columna de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC, High Performance Liquid Chromatography) y para cluirla se mezcló con reactivo diazo, se encontraron tres fracciones positivas. Los tiempos de retención de dos metabolitos en la columna de HPLC fueron iguales a los de 6- y 7- metabolitos hidroxilados de etodolaco. En

suma, los compuestos 6- y 7- metabolitos hidroxilados dan una reacción positiva en el método diazo de Malloy y Evelin, lo que indica que son principalmente los responsables de la reacción falsa positiva de muestras de orina de pacientes tratados con etodolaco. (2)



# RESULTADOS

### **3.1 Lista de fármacos que han observado reacciones adversas que alteran pruebas clínicas de laboratorio renales, hepáticas y cardíacas.**

En el capítulo anterior se estableció que todos los componentes del medicamento pueden alterar las pruebas clínicas de laboratorio por interferencias biológicas o analíticas. Sin embargo, las interferencias de los excipientes no han sido bien establecidas y los pocos estudios que se han realizado sobre el tema, son sobre los fármacos. Por esta razón, a continuación se enlistan en forma alfabética los fármacos de uso más común en las diversas enfermedades de los pacientes que alteran las pruebas clínicas de los órganos estudiados.

#### **3.1.1 Acetaminofén.**

El acetaminofén es un antiinflamatorio no esteroide, aunque como antiinflamatorio no es usado, pero es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento del dolor y la temperatura.

- Alanina aminotransferasa.

Produce una interferencia analítica en métodos colorimétricos a 10 veces la concentración terapéutica, incrementando su concentración en el suero. (34)

Se reportó interferencia biológica en 20 hombres sanos que tomaron 4g/día por 20 días en un incremento de hasta 121 U/L. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

A concentración terapéutica puede interferir analíticamente sobre el método Technicon SMA 12/60, incrementando la concentración. (35)

Se reportó interferencia biológica en 20 hombres sanos que tomaron 4g/día por 18 días en un incremento de hasta 527 U/L. (34)

- Examen general de orina.

Puede interferir analíticamente por una coloración café oscuro de la orina por sobredosis, probablemente por el p-aminofenol. (33)

### 3.1.2 Acetazolamida.

Es un diurético (aumenta la excreción de orina. Reduce la presión intraocular en el tratamiento de enfermedades oculares y es usado como coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia.

- Examen general de orina.

Hay presencia de cristales del fármaco en la orina lo cual puede interferir en la observación de componentes en el análisis microscópico. (36)

Produce resultados falsos positivos de cetonas en el análisis químico con tiras reactivas por la presencia de N-acetilcisteína. (37)

Altera la prueba de proteínas en el examen químico. (15)

### 3.1.3 Acetilsalicílico, ácido.

Es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) con propiedades analgésicas y antipiréticas de uso muy frecuente.

- Creatina cinasa.

Se ha observado un decremento por interferencia analítica en métodos cinéticos. (34)

- Lactato deshidrogenasa.

Se ha observado un decremento en métodos con piruvato como sustrato. (34)

- Alanina aminotransferasa.

Hay un decremento en el suero por interferencia analítica en métodos colorimétricos. (34)

### 3.1.4 Aciclovir.

El aciclovir es un fármaco antiviral contra herpes virus, citomegalovirus y Epstein-Bar, usado en el tratamiento de herpes.

- Alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y bilirrubinas.

Incremento en suero por interferencia biológica en algunos casos en la práctica clínica. (33)

- **Creatinina.**  
Incremento en suero observado en 3 de 27 adultos con síndrome de fatiga crónica tratados por un mes con el fármaco. (33)  
En la práctica clínica se reportan algunos casos de incremento en la concentración en suero. (33)
- **Urea.**  
Se ha reportado un incremento biológico reversible, efecto probablemente esperado a la deposición de cristales en los túbulos renales. (33)

### **3.1.5 Alopurinol.**

Reduce la formación de ácido úrico y por tanto se disminuyen los depósitos corporales. Es usado en el tratamiento de la hiperuricemia y artritis gotosa.

- **Alanina aminotransferasa.**  
Se ha reportado un incremento en suero en 6 de 73 pacientes tratados por 6 meses. (33)
- **Aspartato aminotransferasa.**  
Se ha observado un decremento biológico en pacientes sometidos a cirugía de arteria coronaria tratados con altas dosis de alopurinol durante 5 días después de la cirugía. (33)  
Se ha reportado un incremento en suero en 6 de 73 pacientes tratados por 6 meses. (33)
- **Bilirrubina.**  
Hay un incremento biológico en pacientes con daño renal. (33)
- **Creatina cinasa.**  
Se observó un decremento biológico en 30 pacientes con cirugía de arteria coronaria tratados con altas dosis de alopurinol, asociado a la baja actividad de la CK-MB. (33)
- **Lactato deshidrogenasa.**

Se observó un decremento biológico en 30 pacientes con cirugía de arteria coronaria tratados con altas dosis de alopurinol, asociado con la baja actividad de LD-1 y LD-2. (33)

- Urea.

Se observó un incremento biológico en 2 de 73 pacientes tratados por 6 meses. (33)

### 3.1.6 Alprazolam.

Se indica en el tratamiento de la ansiedad asociada o no con depresión y en trastornos del sueño.

- Alanina aminotransferasa.

Hay un incremento en suero en casos aislados, los valores anormales regresan a los normales cuando se suspende el tratamiento. (38)

La administración de alprazolam es reportada como causa de incremento de la actividad de enzimas hepáticas en el 1% de los pacientes tratados. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

En ensayos clínicos con 1388 pacientes tratados con alprazolam hay una incidencia del 3.2% de alta actividad de la enzima. (33)

- Bilirrubina.

Hay un incremento biológico en ensayos clínicos en 1388 pacientes tratados con alprazolam en el 1.6%. (33)

La administración de alprazolam causa ictericia en cerca del 1% de los pacientes tratados. (33)

- Creatinina.

Se ha observado un decremento biológico en ensayos clínicos con la administración de alprazolam con incidencia de baja concentración del 2.2%. Se observó también un incremento en el 1.9% en el mismo estudio. (33)

### 3.1.7 Amikacina.

Está formulado como sulfato de amikacina, se indica en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos gramnegativos. Es usado principalmente en infecciones urinarias y digestivas.

- **Bilirrubina.**

Hay un decremento analítico por el método de Ames Seralyzer en concentraciones arriba de 2.5 mg/L del fármaco. (33)

- **Creatina cinasa.**

A concentraciones más altas de 0.08 mg/L de amikacina por el método de Ames Seralyzer se ha observado la reducción de la actividad de la enzima. (33)

- **Creatinina.**

Hay un decremento analítico a concentraciones más altas de 1 mg/L de amikacina. (33)

Se ha observado un incremento biológico como consecuencia del tratamiento pero usualmente es reversible cuando se suspende. (33)

- **Lactato deshidrogenasa.**

A concentraciones sobre 0.2 mg/L de amikacina hay un decremento analítico por el método de Ames Seralyzer, aparentemente reduce la actividad de la enzima. (33)

- **Urea.**

Hay un decremento analítico a concentraciones mayores de 2.5 mg/L por el método de Ames Seralyzer. (33)

### 3.1.8 Amoxicilina.

Es un antibiótico que se usa en infecciones contra microorganismos grampositivos y gramnegativos. Se indica en infecciones gastrointestinales, urinarias y respiratorias entre otras.

- **Aspartato aminotransferasa.**

Se observó un moderado incremento biológico en algunos pacientes que recibieron amoxicilina pero el significado de este no está claro. (33)

- Creatina cinasa.

Hay una reducción en la actividad de la enzima a concentraciones mayores de 500 mg/L pero el significado clínico no está claro. (33)

- Creatinina.

Hay una interferencia analítica por el método de Ames Seralyzer a concentraciones de amoxicilina mayores de 500 mg/L. (33)

### 3.1.9 Anabólicos (esteroides).

Principalmente la testosterona, están indicados en el hombre en el tratamiento de andropausia, hipogonadismo, impotencia; y en la mujer, en el tratamiento del cáncer de mama, metaplasia mamaria y frigidez.

- Alanina aminotransferasa.

Hay un incremento biológico por síndrome colestásico (colestasis intrahepática). (33)

- Aspartato aminotransferasa.

Hay un incremento biológico por síndrome colestásico. (33)

- Bilirrubina.

Hay un incremento biológico por síndrome colestásico. (36)

- Creatinina.

Hay un decremento biológico de creatinina en orina por efecto anabólico. (33)

- Lactato deshidrogenasa.

Hay un incremento biológico que puede ocurrir como parte del síndrome colestásico. (39)

- Urea.

Hay un incremento biológico que puede mejorar el balance de nitrógeno. (40)

### 3.1.10 Anfetamina.

La anfetamina (y muchos derivados anfetaminicos) es un estimulante del sistema nervioso simpático, tiene muchas aplicaciones en el sistema cardiovascular,

aplicaciones respiratorias, oftálmicas y metabólicas entre otras. Ha caído en desuso porque produce dependencia, pero en estos tiempos es utilizada ilegalmente para control de peso.

- Alanina aminotransferasa.

Hay un efecto analítico por el método de reflotrón de Boehringer Mannheim a concentraciones por encima de 20 mg/L de anfetamina en donde se inhibe la actividad de la enzima pero no tiene significado clínico. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

A concentraciones mayores de 20 mg/L de anfetamina, hay un decremento de la actividad de la enzima por el método de reflotrón de Boehringer Mannheim, sin embargo no es clínicamente significativo. (33)

### **3.1.11 Anfotericina B.**

Es un antibiótico fungicida (contra hongos), indicado en el tratamiento de la aspergilosis, en pacientes inmunocomprometidos y otras infecciones por hongos.

- Bilirrubina.

Hay un incremento analítico a concentraciones por encima de 96 mg/L de anfotericina B medida por el método de Jendrassik y Grof. (33)

### **3.1.12 Anticoagulantes.**

Son fármacos que impiden la coagulación, están indicados en diversos padecimientos y su prevención como enfermedades tromboembólicas.

- Creatina cinasa.

Se ha observado un incremento analítico en pacientes que recibieron anticoagulantes con excepción de heparina puede dar resultados elevados falsos cuando la CK-MB es medida por el método de Technicon inmuno 1 de Bayer. (33)



### 3.1.13 Anticonceptivos orales.

Se utilizan preparaciones con estrógenos o progestágenos (o ambos) para la anticoncepción oral.

- Alanina aminotransferasa.

Un incremento significativo se ha observado con 3 meses continuos de tratamiento. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

Se ha observado un incremento significativo con 3 meses continuos de tratamiento. (33)

- Bilirrubina.

Se observa un incremento biológico por interferencia con excreción canalicular. (33)

- Creatina cinasa.

Solo un incremento ligero se ha observado (2 U/L). (41)

### 3.1.14 Anticonvulsivantes.

Son fármacos indicados en el tratamiento de la epilepsia que es un trastorno neurológico caracterizado por convulsiones recurrentes.

- Alanina aminotransferasa.

Hay un incremento aislado de la actividad de la enzima en el 4 a 19% de 316 pacientes que recibieron terapia antiepiléptica por 6 meses. La frecuencia depende del fármaco antiepiléptico que se tome. (33)

En 99 pacientes epilépticos bajo tratamiento, hay una actividad de 22.5 +/- 1.6 U/L significativamente más alto que 15.1 +/- 0.8 U/L en 102 controles sanos. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

Se reportó un incremento aislado en 4-13% de 316 pacientes que tomaron antiepilépticos por 6 meses. (33)

En 99 epilépticos bajo tratamiento, hay una actividad de 29.4 +/- 1.7 U/L significativamente más alto que 24.5 +/- 1.2 U/L en 102 controles sanos. (33)

- **Bilirrubina.**

Se observó un decremento biológico en 99 pacientes epilépticos que recibieron anticonvulsivantes con concentración de 0.42 +/- 0.02 mg/dl significativamente más bajo que 0.49 +/- 0.03 mg/dl en 102 controles individuales. (33)

- **Lactato deshidrogenasa.**

Se observó un decremento biológico en 99 pacientes epilépticos con tratamiento con actividad de 144.8 +/- 4.6 U/L significativamente reducido comparado con 161.6 +/- 6.0 U/L en 102 controles sanos. (33)

### **3.1.15 Ascórbico, ácido.**

Está indicado en la prevención y tratamiento del escorbuto. También es usado en la prevención y tratamiento de infecciones respiratorias, comúnmente en la gripe.

- **Aspartato aminotransferasa.**

A concentraciones mayores de 5 mg/L de ácido ascórbico, hay un decremento analítico por el método de Ames Seralizer que aparentemente se reduce la actividad de la enzima. El efecto tiene significado clínico si el ácido ascórbico tiene una concentración alrededor de 18 mg/L. (33)

- **Bilirrubina.**

A concentraciones mayores de 200 mg/L (la concentración normal máxima de ácido ascórbico en suero es de 34 mg/L), hay un decremento en la determinación de la concentración por el método de Jendrassik y Grof. (33)

- **Examen general de orina.**

A concentraciones de 25 mg/dL de ácido ascórbico, puede causar una reacción falsa negativa en la determinación de bilirrubina con tiras reactivas de Ames Multistix (33)

La acidificación puede precipitar oxalatos, uratos y cistina. (33)

Hay un incremento analítico de glucosa en tiras reactivas de clinitest puede dar como trazas a altas concentraciones de ácido ascórbico. (42)

A concentraciones mayores de 25 mg/dL de ácido ascórbico puede dar un resultado falso negativo en la prueba de nitrito si la orina contiene de 0.06 mg/dL o más bajo en las tiras reactivas de Ames Multistix. (33)

Hay una acidificación de la orina cuando hay una ingesta por meses, por lo que la prueba de pH puede dar un falso mayor. (33)

- **Creatinina.**

Se observa un incremento analítico a concentraciones de ácido ascórbico sobre 25 mg/L por el método cinético de Jaffe. (33)

### **3.1.16 Atenolol.**

Es un fármaco indicado en tratamiento de padecimientos cardiovasculares como la hipertensión, angina de pecho y arritmias cardíacas.

- **Creatinina.**

Se observó un decremento fisiológico en 9 pacientes con tratamiento de hipertensión tratados con atenolol por 6 meses con un valor base de 78 +/- 12 micromol/L, cambió significativamente a 70 +/- 14 micromol/L. (43)

- **Examen general de orina.**

En 10 pacientes diabéticos hipertensos con tratamiento con atenolol 100 mg/d por 8 meses se observó que causa una reducción significativa de proteínas en orina. (44)

- **Urea.**

En 14 pacientes hipertensos con tratamiento con más de 100 mg/d de atenolol causa un incremento significativo en la concentración de urea. (33)

### **3.1.17 Captopril.**

Es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial pero también es efectivo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

- **Examen general de orina.**

En 12 pacientes con anemia drepanocítica y una microalbuminuria persistente con tratamiento de captopril de 25 mg/d causa una reducción de albúmina en 6 meses de tratamiento. (33)

Puede causar un decremento analítico en la determinación de sangre en las tiras reactivas de Ames Multistix. (33)

Se observa un incremento analítico en la determinación de cetonas de trazas a 3+ en 9 pacientes con tiras reactivas de Diastix y Chemstrip-6. Causa un valor falso positivo a concentración de 25 mmol/L en tiras de Ames keto-diastrix y también afecta a las de Boehringer Combur test. (33,45)

- **Creatinina.**

Se observó un decremento fisiológico en 9 pacientes con hipertensión tratados con captopril durante 6 meses. (43)

### **3.1.18 Carbamazepina.**

Está indicado en el tratamiento de la epilepsia con predominio de manifestaciones psíquicas y neuropatías diabéticas entre las más importantes.

- **Examen general de orina.**

Puede ocurrir glucosuria como efecto colateral de la carbamazepina. (33)

Se ha reportado la presencia de hemoglobina asociada a pacientes con tendencia a sangrado. (33)

### **3.1.19 Cefalotina.**

Es un antibiótico cefalosporínico indicado en infecciones por microorganismos grampositivos y gramnegativos como infecciones respiratorias y gastrointestinales entre otras.

- **Bilirrubina.**

Puede causar anemia hemolítica, por lo que puede haber un incremento biológico. (46)

- **Creatinina.**

A concentraciones de 1000 mg/L de cefalotina causa un decremento analítico en la reacción enzimática del método PAP de Boehringer Mannheim, pero a concentraciones terapéuticas no causa interferencia. (47)

Hay una interferencia marcada en un incremento analítico con la reacción basada con picrato alcalino del método de Jaffe. (48)

### 3.1.20 Cefotaxima.

Es un antibiótico bactericida de amplio espectro del grupo de las cefalosporinas indicado en infecciones graves por microorganismos grampositivos o gramnegativos como infecciones de vías respiratorias, septicemias, endocarditis y muchas más.

- Alanina aminotransferasa.

Puede haber un incremento biológico transitorio en la actividad de la enzima en menos del 1% de casos. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

Puede haber un incremento biológico transitorio en la actividad de la enzima en menos del 1% de casos. (33)

- Creatinina.

Se ha observado un incremento analítico significativo con el método de Jaffe de Beckman y Merck de hasta 0.5 g/L. (49)

### 3.1.21 Ciclosporina.

Es un potente inmunosupresor indicado en la profilaxis y tratamiento de rechazos en trasplantes de riñón, hígado, corazón, pulmón y páncreas. Prevención de rechazos de injertos después de trasplantes de médula ósea.

- Alanina aminotransferasa.

Se observó una reducción biológica de cerca de 38 U/L en 19 pacientes con cirrosis biliar primaria cuando se trataron con ciclosporina por un año. (33)

Se observó un decremento en algunos pacientes con psoriasis severa tratados por 8 semanas. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

Se observó un decremento en algunos pacientes con psoriasis severa tratados por 8 semanas. (33)

- **Bilirrubina.**

En 19 pacientes con cirrosis biliar primaria, se observó un decremento en la concentración después de tratamiento por un año. (33)

Se observó un incremento biológico en el 41% de 21 niños post-trasplantados que recibieron ciclosporina por menos de 3 meses. (50)

- **Creatinina.**

Hay un incremento biológico de cerca de 159% de 21 niños post-trasplantados después de tratamiento de menos de 3 meses. (50)

Después de 24 semanas de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide donde la dosis fue de 3.9 mg/Kg/día, el incremento fue de 1.04 mg/dL (32% arriba del valor base). (33)

### **3.1.22 Cimetidina.**

Está indicado en la profilaxis y tratamiento de la úlcera duodenal activa y tratamiento de úlcera gástrica.

- **Alanina aminotransferasa.**

Se ha reportado un incremento biológico en la actividad de la enzima relacionado a la dosis con la administración de la cimetidina. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

Se ha reportado un incremento biológico en la actividad de la enzima relacionado a la dosis con la administración de la cimetidina. (33)

- **Creatinina.**

Se observó un incremento biológico por la administración de cimetidina en el 22% de trece pacientes con úlcera el cual bajó con el cese de la terapia. (33)

### **3.1.23 Ciprofloxacina.**

La ciprofloxacina es un fármaco antibacteriano indicado en el tratamiento de infecciones por gramnegativos y grampositivos, es utilizado en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias, urinarias e infecciones osteoarticulares.

- Alanina aminotransferasa.

Hay un incremento biológico poco frecuente reportado durante los ensayos clínicos. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

Hay un incremento biológico poco frecuente reportado durante los ensayos clínicos. (33)

- Lactato deshidrogenasa.

Hay un incremento biológico poco frecuente reportado durante los ensayos clínicos. (33)

### **3.1.24 Clorpromacina.**

Es un fármaco que está indicado en el tratamiento de trastornos mentales llamados psicóticos como la esquizofrenia, síndromes confusionales, delirios crónicos y otros trastornos.

- Examen general de orina.

Los metabolitos de la bilirrubina pueden causar falso positivo en la cuantificación de esta con tabletas de Ames Ictotest. (33)

Se ha observado glucosuria con el tratamiento. (33)

### **3.1.25 Clortalidona.**

Es un diurético (incrementa el volumen de la orina) indicado en la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca crónica y edema.

- Examen general de orina.

Puede haber hiperglicemia en pacientes con diabetes mellitus latente que puede manifestarse con el tratamiento y eliminar glucosa por orina. (33)

### **3.1.26 Clozapina.**

Es un fármaco antipsicótico indicado en el tratamiento de la esquizofrenia, en pacientes intolerantes a otros medicamentos, en el insomnio relacionado con el abuso crónico de drogas y alcohol.

- Alanina aminotransferasa.  
En 167 pacientes tratados con clozapina, el 66.9% tuvo actividad enzimática mayor al límite normal. (33)
- Aspartato aminotransferasa.  
En 167 pacientes tratados con clozapina, el 66.9% tuvo actividad enzimática mayor al límite normal. (33)
- Bilirrubina.  
En 167 pacientes tratados con clozapina, el 66.9% tuvo actividad enzimática mayor al límite normal. (33)
- Creatina cinasa.  
En 17 pacientes con tratamiento con clozapina de psicosis aguda, en el 11.8% de ellos, se observó un incremento marcado. (33)  
En otro estudio se observó un incremento en la actividad en algunos pacientes, durante observaciones post-mercado. (33)

### **3.1.27 Colestiramina.**

Es un fármaco indicado en el tratamiento de la hipercolesterolemia.

- Alanina aminotransferasa.  
Se han reportado algunos casos de incremento biológico probablemente por no hepatotoxicidad. (33)  
En 358 pacientes con hipercolesterolemia con menos de 65 años de edad con tratamiento por 48 semanas, causa cerca del 15% de incremento de la actividad de la enzima. (33)
- Aspartato aminotransferasa.



En el mismo estudio de la ALT, hay un incremento en el 18% de los 358 pacientes con 48 semanas de tratamiento y en pacientes con más de 65 años de edad, causa incremento en el 24%. (33)

- **Creatina cinasa.**

Hay un incremento biológico en cerca del 9% de pacientes con tratamiento que han demostrado incremento en la actividad en una o más ocasiones. (33)

### **3.1.28 Diazóxido.**

Es un fármaco antihipertensivo de acción rápida indicado para la reducción rápida de la presión sanguínea alta en casos de la elevación súbita de la presión sanguínea, hipertensión grave.

- **Aspartato aminotransferasa.**

Hay un incremento biológico en la actividad de la enzima como una reacción adversa del fármaco. (33)

- **Creatinina.**

En la depuración de creatinina, hay un decremento reportado como reacción adversa del fármaco. El efecto se observa después de 2 horas con 4mg/Kg vía intravenosa. (33)

- **Examen general de orina.**

Se ha observado un incremento de albúmina y eritrocitos reportados como una reacción adversa del fármaco. (33)

Algunas veces se ha reportado glucosuria como efecto hiperglucémico del diazóxido el cual inhibe la liberación de insulina por estímulo de la secreción de glucagon. (15)

### **3.1.29 Diclofenaco.**

Es un antiinflamatorio no esteroide que posee propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, indicado en los procesos dolorosos, inflamatorios y la temperatura.

- **Alanina aminotransferasa.**

Hay un incremento biológico significativo en la actividad de la enzima en más de 3 veces el límite superior normal reportado en cerca del 2% de pacientes durante las dos primeras semanas de tratamiento. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

Hay un incremento analítico en algunos métodos a 10 veces la concentración terapéutica. (34)

Hay un incremento biológico significativo en la actividad de la enzima en más de 3 veces el límite normal superior en cerca del 2% de pacientes en los dos primeros meses de tratamiento. (33)

- **Urea.**

Se observó un incremento biológico significativamente más alto en pacientes tratados con diclofenaco que en los controles. (51)

### **3.1.30 Diflunisal.**

Es un analgésico de acción prolongada derivado del ácido salicílico con acciones antiinflamatorias indicado en el tratamiento del dolor, osteoporosis, artritis reumatoide y dismenorrea.

- **Alanina aminotransferasa.**

Se ha reportado un incremento biológico en la actividad de la enzima sobre 3 veces el límite normal en menos del 1% de los pacientes. Un incremento significativo de tres veces sobre el límite normal en menos del 1% de los pacientes, pero el incremento sobre el límite puede ser de hasta el 15%. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

Se ha reportado un incremento biológico en la actividad de la enzima sobre 3 veces el límite normal en menos del 1% de los pacientes. Un incremento significativo de tres veces sobre el límite normal en menos del 1% de los pacientes, pero el incremento sobre el límite puede ser de hasta el 15%. (33)

- **Bilirrubina.**

Se ha reportado un incremento biológico en la bilirrubina con reacciones severas ocasionales. (33)

### 3.1.31 Diltiazem.

Es un vasodilatador indicado en la angina de pecho, isquemia cardiaca y la hipertensión arterial.

- Alanina aminotransferasa.

Se observa un aumento biológico en la actividad de la enzima en raros casos pero reversible al suspender la terapia. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

La administración de diltiazem se reporta como causa de un leve incremento en la actividad de la enzima, y en raros casos el incremento es significativo. (33)

- Bilirrubina.

Hay un incremento biológico leve que se ha observado en la actividad de la enzima, usualmente es transitorio y es normal al continuar el tratamiento. (33)

- Creatina cinasa.

Un incremento biológico con la administración de diltiazem oral se reportó como causa del incremento de la actividad de la enzima. (33)

La administración de diltiazem reportó un incremento de la actividad de la creatinina cinasa en menos del 1% de los pacientes tratados. (33)

- Lactato deshidrogenasa.

Un incremento biológico con la administración de diltiazem reportado como causa de un leve incremento en la actividad de la enzima. (33)

En raros casos se observó un incremento de la actividad significativa pero reversible al suspender el tratamiento. (33)

- Examen general de orina.

Hay una reducción de la excreción de proteínas de alrededor de 4 g/día a 2.8 g/día en 8 pacientes diabéticos no dependientes de insulina con hipertensión tratada con una dosis de 196 mg/día por 6 semanas. (33)

En otro estudio se observó un decremento de proteínas en 14 pacientes diabéticos no dependientes de insulina de 2.7 g/día a 1.3 g/día, tratados con diltiazem por 6 semanas. (33)

### **3.1.32 Dipirona.**

Es un antiinflamatorio con propiedades analgésicas y antipiréticas.

- Alanina aminotransferasa.

Se reporta un decremento analítico observado a concentraciones de 89 micromol/L con los analizadores Kodak Ektachem y Boehringer Mannheim Hitachi 747. (52)

- Aspartato aminotransferasa.

Se reporta un decremento analítico observado a concentraciones de 89 micromol/L con los analizadores Kodak Ektachem y boehringer Mannheim Hitachi 747. (52)

- Creatina cinasa.

Hay un decremento analítico observado a concentraciones de 44 micromol/L con métodos en los analizadores Kodak Ektachem y Hitachi 747. (52)

- Creatinina.

Hay un decremento analítico observado a concentraciones de 22 micromol/L observado en el analizador Kodak Ektachem pero no se observa en el analizador Hitachi 747. (52)

- Examen general de orina.

Puede causar un falso negativo con la prueba enzimática para glucosa en la tira reactiva. (33)

- Lactato deshidrogenasa.

Se reporta un decremento analítico observado a concentraciones de 44 micromol/L con los analizadores Kodak Ektachem y Hitachi 747. (52)

- Urea.

Se reporta un decremento analítico observado a concentraciones de 1423 micromol/L con los analizadores Kodak Ektachem y Hitachi 747. (52)

Se observó un incremento biológico por causa de anuria. (33)

### **3.1.33 Enalapril.**

Es un fármaco antihipertensivo indicado en la hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva e hipertensión renovascular.

- Examen general de orina.

En 12 pacientes con hipertensión y proteinuria, el tratamiento causó una significativa reducción de 50 microgramos /min. A 26 microgramo/min. entre las 4 y 8 semanas. (33)

En 6 hipertensos con diabetes tipo I, con tratamiento de 10-20 mg/día, causa una reducción del 55% después de 3 semanas y del 35% después de 3 meses; y en 6 normotensos diabéticos causa una reducción del 65% en 3 semanas y del 61% a 6 meses. (33)

- Creatinina.

En 12 pacientes con concentración de 1.3 mg/dL incrementó a 3.0 mg/dL y en 7 pacientes con concentración inicial de 1.8 mg/dL incremento a 2.6 mg/dL después de 2 años. (33)

- Lactato deshidrogenasa.

Se observó una reducción significativa de 333 U/L a 287 U/L en 27 pacientes con hipertensión tratados con 2.5 mg/día y por más de 90 días. (33)

- Urea.

Se observó un incremento biológico en 13 pacientes hipertensos con proteinuria y con tratamiento de 40 mg/día por 12 semanas. (33)

### **3.1.34 Enflurano.**

Es un anestésico inhalado indicado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general inhalada.

- **Creatinina.**

En un paciente con función renal normal con exposición prolongada de anestésico, se observó un incremento biológico y que después regresó a lo normal. (33)

- **Examen general de orina.**

En un paciente con función renal normal con exposición prolongada de anestésico,

Se observó un incremento eritrocitos y proteínas y que después se regresó a lo normal. (33)

- **Lactato deshidrogenasa.**

Hay un incremento biológico en cerca del 10% de pacientes que tuvieron 2 o 3 administraciones del anestésico. (33)

- **Urea.**

Se observa un decremento biológico en parte posiblemente por cirugía. (33)

En un paciente con función renal normal con exposición prolongada al anestésico, se observó un incremento biológico y que después regresó a la función normal. (33)

### **3.1.35 Efedrina.**

La efedrina es un fármaco que actúa sobre el sistema nervioso, aumentando la presión arterial, favorece la broncodilatación y estimula el sistema nervioso central. Está indicado junto con otros fármacos como auxiliar en las molestias de la gripe.

- **Examen general de orina.**

Puede causar glucosuria. (36)

### **3.1.36 Eritromicina.**

Es un antibiótico indicado principalmente en infecciones respiratorias superiores e inferiores, sífilis, difteria, tos ferina y otras más.

- **Aspartato aminotransferasa.**

Hay un incremento analítico en los ensayos colorimétricos dinitrofenil-hidrazina o sales de diazonio. (33)

### 3.1.37 Etodolaco.

El etodolaco es un antiinflamatorio no esteroide con propiedades analgésicas y antipiréticas, está indicado en el tratamiento de osteoartritis, artritis reumatoide y tratamiento del dolor y la inflamación.

- Alanina aminotransferasa.

La administración de etodolaco causa incremento de ALT en cerca del 15% apenas sobre el límite normal en los pacientes tratados. El incremento de más de 3 veces el límite normal se observa en aproximadamente el 1% de pacientes tratados. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

La administración de etodolaco causa incremento de AST en cerca del 15% apenas sobre el límite normal en los pacientes tratados. El incremento de más de 3 veces el límite normal se observa en cerca del 1% de los pacientes. (33)

- Examen general de orina.

Los metabolitos de etodolaco pueden causar falsos positivos o resultados atípicos en la reacción de bilirrubina con tiras reactivas de Ames Multistix y otras. (33)

Puede haber una interferencia analítica en la reacción con cetonas causando falsos positivos en la tira reactiva. (33)

La administración de etodolaco también puede causar falsos positivos en la medición de urobilinógeno por la presencia de metabolitos fenólicos. (33)

### 3.1.38 Fenazopiridina.

La fenazopiridina no es un atiséptico urinario pero sí tiene acción analgésica sobre el tracto urinario y alivia los síntomas de disuria, ardor y urgencia de orinar. Está indicado en el tratamiento de infecciones de vías urinarias junto con un antibiótico.

- Bilirrubina.

Puede haber una interferencia analítica en los procedimientos con diazoreactivo que pueden elevar la concentración. (40)

- Examen general de orina.

Causa un color de naranja a rojo el cual puede interferir en la determinación de los analitos en la tira reactiva. (33)

Puede haber un decremento analítico en el resultado como falso negativo con el método de glucosa oxidasa. (33)

### **3.1.39 Fenilbutazona.**

Es un antiinflamatorio no esteroide indicado solo cuando otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos no hayan dado resultados satisfactorios y solo por brotes agudos de espondilitis, gota, artritis reumatoide y artrosis.

- Examen general de orina.

Puede haber una interferencia analítica por la coloración de la orina de rosado a rojo con la ingestión de fenilbutazona. (33)

Puede haber presencia de sangre causada por el fármaco. (36)

### **3.1.40 Fenitoina.**

Es el fármaco anticonvulsivante de mayor uso en el tratamiento de crisis convulsivas.

- Examen general de orina.

Puede haber una interferencia analítica por la coloración de la orina de rosa, rojo a café oscuro. (33)

La fenitoina puede inhibir la secreción de insulina e inducir hiperglicemia y en algunas ocasiones glucosuria. (33)

### **3.1.41 Fenotiacina.**

Hoy día se usan derivados de la estructura principal que es la fenotiacina como la clorpromacina (ya mencionada) principalmente, tioridacina y otros. Son fármacos antipsicóticos indicados en esquizofrenia y otros trastornos mentales.

- Alanina aminotransferasa.

En el tratamiento de mujeres esquizofrénicas con fenotiacina, se observó un decremento en la actividad de la ALT. (33)



- Creatina cinasa.

En pacientes esquizofrénicos con altos valores iniciales de la actividad de la CK , se observó un decremento. (33)

- Examen general de orina.

Puede haber una interferencia analítica por la coloración de la orina con el fármaco de rosado, naranja a rojo. (33)

La glucosuria puede presentarse como efecto adverso en algunos pacientes en largas terapias. (33)

### 3.1.42 Ferroso, sulfato.

El hierro es un elemento de la dieta normal y está indicado para la prevención y tratamiento de la deficiencia de hierro de las anemias ferropénicas.

- Examen general de orina.

Hay una interferencia analítica en el color de la orina que da café u oscuro después de la ingestión de sulfato ferroso. (33)

Se observa un decremento en la medición de glucosa con las tiras reactivas de Clinistix y Diastix. (33)

### 3.1 43 Fluorouracilo.

Es un fármaco antineoplásico que interviene en la síntesis de DNA, indicado en el carcinoma de mama, colon, recto, estómago, páncreas y otros.

- Alanina aminotransferasa.

Se observó un incremento biológico en 3 de más de 600 pacientes tratados con fluorouracilo con carcinoma de colon. La actividad se normalizó cuando se suspendió la terapia. (33)

- Bilirrubina.

Se observó un incremento biológico en 9 de más de 600 pacientes tratados con fluorouracilo mejorando después de la terapia. (33)

#### **3.1.44 Fluvastatina.**

Es un fármaco reductor del colesterol indicado en el tratamiento de la hipercolesterolemia, dislipidemia y aterosclerosis.

- Alanina aminotransferasa.

La administración de fluvastatina causa un incremento de más de 3 veces el límite normal en el 1.1% de 2969 pacientes en múltiples ensayos. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

La administración de fluvastatina causa un incremento de más de 3 veces el límite normal en el 1.1% de 2969 pacientes en múltiples ensayos. (33)

#### **3.1.45 Furosemida.**

Es un diurético (aumenta la excreción de orina), está indicado en el tratamiento del edema, ascitis e hipertensión arterial de grado leve.

- Alanina aminotransferasa.

Se reportó un incremento biológico observado en 7 pacientes con decremento sistémico en la presión sanguínea sistólica en menos de 6 horas seguida de la infusión parenteral. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

Se reportó un incremento biológico observado en 7 pacientes con una infusión parenteral con un descenso sistemático en la presión sanguínea sistólica en menos de 6 horas. (33)

- Bilirrubina.

Se observó un leve incremento biológico en 7 pacientes que tuvieron un decremento en la presión sanguínea sistólica en menos de 6 horas seguida de una infusión parenteral. (33)

- Creatinina.

En 8 hombres sanos voluntarios con tratamiento de 80 mg/día por 8 días causó un incremento en la concentración de creatinina. (33)

- Examen general de orina.

En la medición de glucosa hay un resultado bajo con tiras reactivas de Clinistix y Diastix. (33)

Puede ocurrir hiperglicemia, glucosuria y alteraciones de tolerancia a la glucosa con el tratamiento. (33)

- **Lactato deshidrogenasa.**

El efecto observado en 7 pacientes con decremento sistemático de la presión sanguínea sistólica es un incremento biológico en la concentración de la enzima en menos de 6 horas seguido de una infusión parenteral. (33)

- **Urea.**

Puede ocurrir un incremento reversible en la concentración con el tratamiento asociado con deshidratación. (33)

### **3.1.46 Gentamicina.**

Es un antibiótico bactericida contra grampositivos y gramnegativos indicado en infecciones del riñón y genitourinarias, respiratorias, septicemia, gastrointestinales y heridas contaminadas, entre otras.

- **Alanina aminotransferasa.**

Se observa un incremento biológico en algunos pacientes tratados con gentamicina. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

Se observa un incremento biológico en algunos pacientes tratados con gentamicina. (33)

Se observa una falsa elevación con el procedimiento de Babson. (33)

- **Bilirrubina.**

Se observa un incremento biológico en algunos pacientes tratados con gentamicina. (33)

- **Examen general de orina.**

En 31 pacientes tratados con gentamicina, causa un incremento en la excreción de albúmina después de 3 y 7 días del tratamiento. (33)

- Lactato deshidrogenasa.  
Hay un incremento biológico observado en algunos pacientes tratados con gantamicina. (33)

### 3.1.47 Guayacol.

Es un fenol de acción expectorante, tiene la propiedad de aumentar las secreciones o líquidos del tracto respiratorio. Está indicado junto con otros fármacos en el tratamiento de infecciones respiratorias.

- Examen general de orina.  
Produce un color verdoso en la orina que puede interferir analíticamente en el examen químico de la tira reactiva. (33)

### 3.1.48 Haloperidol.

Es un fármaco que actúa sobre el sistema nervioso central, es antagonista de los receptores de dopamina. Está indicado esquizofrenia, paranoia, manías, retardo mental y alcoholismo.

- Alanina aminotransferasa.  
En 71 pacientes tratados con haloperidol, en 45.8% se tuvo una actividad de la enzima mayor al límite normal. (33)
- Aspartato aminotransferasa.  
En 71 pacientes tratados con haloperidol, en 37.1% se tuvo una actividad de la enzima mayor al límite normal. (33)
- Bilirrubina.  
En 71 pacientes tratados con haloperidol, en 16.2% se tuvo una concentración mayor que el límite normal. (33)
- Creatina cinasa.  
En 35 pacientes con psicosis aguda tratados con olanzapina y haloperidol, se asoció a 4 marcadas elevaciones en 11.4% de los pacientes. (33)

### **3.1.49 Heparina.**

Es un anticoagulante indicado en el tratamiento y profilaxis de trombosis venosa, embolia pulmonar y otros.

- Alanina aminotransferasa.  
Se observó un incremento en el 17% de 43 pacientes después de 8 días de tratamiento profiláctico. (33)
- Aspartato aminotransferasa.  
Se observó un incremento en el 17% de 43 pacientes después de 8 días de tratamiento profiláctico. (33)

### **3.1.50 Hidroclorotiazida.**

Es un diurético indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial y edema causada por insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática e insuficiencia renal.

- Creatinina.  
Hay un incremento biológico por menos de 0.1 mg/dL en 33 pacientes con hipertensión que tomaron el fármaco por 10 semanas para reducir la presión diastólica a menos de 90 mm de Hg. (33)  
También se reporta un decremento en la depuración de creatinina. (33)
- Urea.  
Puede ocurrir un incremento en la concentración de urea con terapia prolongada del fármaco. (33)  
Se registró un incremento de 2.3 mg/dL en 85 pacientes con hipertensión tratados con 25 o 50 mg diariamente por 8 semanas. (33)  
Se observó un incremento de 2.7 mg/dL en 343 pacientes con hipertensión que tomaron el fármaco por 10 semanas para reducir la presión sanguínea diastólica a menos de 90 mm de Hg. (33)

### 3.1.51 Hidroxiurea.

Es un antineoplásico que causa la inhibición de DNA. Está indicado en el tratamiento de melanoma, leucemia mielocítica crónica y carcinoma ovárico.

- Bilirrubina.

Hay un decremento de bilirrubina en 3 pacientes con anemia de células falciformes de 27 a 17 micromol/L, de 60 a 36 micromol/L y de 43 a 23 micromol/L cuando se trataron con hidroxiurea por 3 a 5 meses. (33)

- Creatinina.

Se observó un incremento biológico probablemente debido a daño en la función tubular. (33)

- Lactato deshidrogenasa.

Se observó una significativa reducción en 3 pacientes con anemia de células falciformes de 490 a 313 U/L, 673 a 456 U/L y de 707 a 490 U/L seguido de tratamiento con hidroxiurea por 3 a 5 meses. (33)

- Urea.

Se observó un incremento biológico probablemente debido a daño en la función tubular. (33)

Se observa un incremento biológico probablemente asociado a destrucción de tejido. (33)

### 3.1.52 Ibuprofeno.

Es un antiinflamatorio con propiedades analgésicas y antipiréticas indicado en el tratamiento de dolor de cabeza, muscular dental, de oídos, cólico menstrual y baja la fiebre.

- Alanina aminotransferasa.

En métodos colorimétricos se observa un decremento analítico a 10 veces la concentración máxima terapéutica. (34)

- Aspartato aminotransferasa.

En métodos colorimétricos se observa un decremento analítico a 10 veces la concentración máxima terapéutica. (34)

- Creatinina.

Se observa un decremento biológico significativo en pacientes que recibieron la medicación. (51)

- Examen general de orina.

Se observa una reducción de albúmina cuando se administraron 400 mg a 20 voluntarios después de 3 días de tratamiento. (33)

Puede haber una interferencia analítica por la coloración de la orina con el fármaco a rosa, rojo o púrpura. (33)

Hay un aumento de sangre en 3% de pacientes con artritis reumatoide juvenil y en 2 pacientes con lupus eritematoso. (33)

- Urea.

En un grupo de pacientes con artritis reumatoide, se observa un incremento en la concentración de la urea. (33)

### 3.1.53 Ifosfamida.

Es un agente antineoplásico indicado en el tratamiento de neoplasias malignas como cáncer de pulmón, tumores testiculares, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer cervicouterino y otros más.

- Examen general de orina.

En 2 de 4 pacientes con linfoma maligno tratados con ifosfamida tuvieron un incremento urinario en la excreción de glucosa. (33)

Puede haber hematuria microscópica con tratamiento con el fármaco. (33)

Se observó en 1 de 3 pacientes con 2 días de tratamiento. (33)

Se observaron resultados falsos positivos en la detección de cetonas y proteínas en 4 pacientes con linfoma maligno tratados con ifosfamida. (33)

### 3.1.54 Indinavir.

Es un inhibidor específico de la proteasa activo contra el virus de inmunodeficiencia humana, está indicado en el tratamiento de adultos con infección por VIH.

- Alanina aminotransferasa.

En 31 pacientes infectados con VIH tratados con 800 mg de indinavir cada 8 horas por 24 semanas causa un incremento en la actividad de ALT mayor a 5 veces el límite normal en 1 paciente. (33)

En 2 estudios de 196 pacientes la actividad se incrementó arriba de 5 veces el límite normal en 3.1%. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

En 31 pacientes infectados con VIH tratados con 800 mg de indinavir cada 8 horas por 24 semanas causa un aumento en la actividad de la enzima arriba de 5 veces el límite normal en 1 paciente. (33)

En 2 estudios de 196 pacientes se incrementó la actividad sobre 5 veces el límite normal en el 3.1%. (33)

- Bilirrubina.

Se observó un incremento en la concentración de bilirrubina en menos del 10% de los pacientes tratados. (33)

### 3.1.55 Indometacina.

Es un antiinflamatorio con propiedades analgésicas, indicado en el tratamiento de artritis, trastornos musculoesqueléticos y coadyuvante en el postoperatorio ortopédico.

- Examen general de orina.

Puede haber hematuria en menos del 1% de pacientes tratados. (33)

Se observa una coloración de la orina verdosa. (33)

Puede haber glucosuria en menos del 1% de pacientes tratados. (33)



### **3.1.56 Inositol.**

Es un compuesto parecido a la glucosa (isómero), su deficiencia causa retardo en el crecimiento y alopecia. Está indicado cuando hay deficiencia.

- Examen general de orina.

Puede reportarse un falso positivo en la reacción de cetonas. (33)

### **3.1.57 Insulina.**

La insulina influye en las funciones metabólicas de diversos tejidos, está indicado en pacientes diabéticos insulino dependientes.

- Creatina cinasa.

La insulina es un activador de la enzima, por lo que puede incrementar sus valores. (54)

- Examen general de orina.

Puede haber una reacción positiva en la detección de cetonas especialmente si el hígado tiene bajas reservas de glucógeno. (33)

### **3.1.58 Isoniacida.**

Es un fármaco antituberculoso indicado en el tratamiento y profilaxis de la tuberculosis.

- Aspartato aminotransferasa.

Puede haber un incremento analítico a concentraciones terapéuticas en el analizador Technicon SMA12/60. (35)

- Examen general de orina.

Puede haber glucosuria en consecuencia de la inducción de hiperglicemia. (33)

Puede haber un incremento biológico de cetonas, aunque el mecanismo no está establecido. (33)

Puede haber una reacción falsa positiva para detección de azúcares reductores con el reactivo de Benedict y Clinitest. (33)

### **3.1.59 Isoproterenol.**

Es un potente broncodilatador, indicado en el tratamiento del asma.

- **Aspartato aminotransferasa.**

Se ha observado un incremento analítico afectando en 1 mmol/L en el equipo Technicon SMA 12/60. (35)

- **Bilirrubina.**

Se ha observado un incremento analítico en 1 mmol/L en el equipo Technicon SMA 12/60. (35)

### **3.1.60 Isotretinoína**

Es un fármaco que reduce la actividad y tamaño de las glándulas sebáceas, está indicado en el tratamiento de formas graves de acné.

- **Alanina aminotransferasa.**

En el 10-20% de pacientes, se observa un incremento biológico en la actividad de la ALT. (33)

En 10 de 523 pacientes con una dosis diaria de 109 mg por 150 días, se observó un incremento en la actividad de la enzima.

- **Aspartato aminotransferasa.**

Se observó un incremento biológico en la actividad de la enzima en el 10-20% de pacientes tratados. (33)

Los efectos de incremento en la actividad de la enzima es posiblemente por la inducción de enzimas microsómicas hepáticas. (55)

- **Examen general de orina.**

Hay un incremento de sangre en orina en menos del 10% de pacientes tratados con isotretionina. (33)

### **3.1.61 Ketamina.**

Es un anestésico general parenteral (endovenoso o intramuscular), indicado para realizar diferentes procedimientos quirúrgicos o diagnósticos en los que se requiera de relajación muscular.

- Alanina aminotransferasa.

En 14 de 34 individuos a quienes se les dio el fármaco como anestésico, se observó un incremento en la actividad. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

Se observó un incremento biológico en la actividad de la enzima en 14 de 34 individuos, a quienes se les dio el anestésico. (33)

### **3.1.62 Lamotrigina.**

Es un fármaco antiepiléptico, indicado en la terapia de epilepsia.

- Creatinina.

Raramente hay una elevación de la concentración como complicaciones del tratamiento. (33)

### **3.1.63 Lansoprazol.**

Es un bloqueador específico de la secreción ácida gástrica de las células de la mucosa, indicado en el tratamiento de enfermedad ácido-péptica.

- Alanina aminotransferasa.

Se han observado casos aislados de incremento de la actividad de ALT, pero no más grande que en pacientes tratados con placebo. (33)

- Alanina aminotransferasa.

Se ha reportado un incremento en la actividad de AST como reacción adversa del fármaco. (33)

- Bilirrubina.

En aislados casos se ha reportado un incremento en la concentración de la bilirrubina como reacción adversa del fármaco. (33)

- **Creatinina.**

Se ha reportado incremento biológico en la concentración de creatinina en aislados casos. (33)

- **Examen general de orina.**

Se ha reportado hematuria en menos del 1% de pacientes con tratamiento. (33)

Se ha reportado glucosuria en menos del 1% de pacientes tratados. (33)

- **Lactato deshidrogenasa.**

En casos aislados se ha reportado incremento en la actividad de la enzima como reacción adversa del fármaco. (33)

### **3.1.64 Levodopa.**

Es un fármaco antiparkinsoniano, está indicado en el tratamiento de la enfermedad, alivia muchos de los síntomas del parkinsonismo, en particular la rigidez.

- **Alanina aminotransferasa.**

La administración de levodopa ha sido asociada con un incremento en la actividad de la enzima, pero su significado no es conocido. (33)

Se observó un incremento del 17% por 2 meses aunque después se normalizó, en pacientes con enfermedad de Parkinson. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

Se reporta un incremento analítico en 1mmol/L en el equipo de Technicon SMA 12/60. (35)

La administración de levodopa ha sido asociada con un incremento en la actividad de la enzima, pero su significado no es conocido. (33)

- **Bilirrubina.**

Se observa un incremento analítico a concentraciones de 100 mg/L de levodopa en el equipo de Kodak Ektachem, pero el efecto no es clínicamente significativo en el rango terapéutico normal. (33)

Teóricamente los reactivos diazo incrementan la concentración. (33)

A concentraciones sobre 80 mg/L de levodopa, aumentan la concentración de bilirrubina por el método de Jendrassik y Grof. (33)

- **Creatinina.**

Se reporta un incremento analítico como acción de reducción del agente como probable efecto. (33)

- **Examen general de orina.**

La orina se puede colorear de rojo tenue a oscuro. (33)

Ocasionalmente se reporta hematuria. (33)

Puede haber un falso negativo por inhibición en el método de glucosa oxidasa en tiras reactivas Clinistix. (33)

Puede producir un falso positivo en los resultados de detección de cetonas con tiras reactivas de Ames Multistix. (4034) Afecta también los procedimientos con nitroprusiato alcalino. (39)

- **Lactato deshidrogenasa.**

No se sabe el origen de elevaciones de la enzima en raras ocasiones y no se sabe el significado. (33)

- **Urea.**

A concentraciones arriba de 100 mg/L de levodopa, baja la concentración de urea por el método de Ames Seralyser. (33)

La administración de levodopa ha sido asociada con incremento en la concentración, pero su significado no es conocido. (33)

### **3.1.65 Levotiroxina.**

Es una hormona tiroidea indicada en el tratamiento de bocio simple, hipotiroidismo y postiroidectomía.

- **Alanina aminotransferasa.**

Se observa un incremento con terapia en pacientes con hipotiroidismo. (56)

### **3.1.66 Lidocaina.**

Es un anestésico local o regional indicado junto con otros fármacos en el tratamiento agudo de arritmias, así como en cirugía de miocardio durante o después de un infarto.

- Creatina cinasa.

La inyección intramuscular de lidocaina puede incrementar la actividad de la enzima. (33)

### **3.1.67 Litio.**

Es un elemento usado como profiláctico en psicosis, brotes de agresividad, histeria, fobias, cleptomanías y otros.

- Creatina cinasa.

Puede haber un incremento biológico sustancial aunque la enfermedad esté controlada. (33)

- Creatinina.

A concentraciones de 5 mmol /L de litio, hay un incremento analítico en los métodos con lactato. (57)

- Examen general de orina.

Se reportó glucosuria en 2 pacientes tratados con litio y que la prueba dio normal previamente. (33)

### **3.1.68 Losartan.**

Es un fármaco antihipertensivo indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca.

- Alanina aminotransferasa.

La administración de losartan ha sido reportada como causa de incrementos menores en la actividad de la ALT en menos del 0.1% de pacientes con hipertensión que fueron tratados con losartan solo. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

La administración de losartan ha sido reportada como causa de incrementos menores en la actividad de AST en menos del 0.1% de pacientes con hipertensión que fueron tratados con losartan solo. (33)

- **Bilirrubina.**

La administración de losartan ha sido reportada como causa de incrementos menores en la concentración de bilirrubina en menos del 0.1% de pacientes con hipertensión que fueron tratados con losartan solo. (33)

- **Creatinina.**

La administración de losartan ha sido reportada como causa de incrementos menores en la concentración de creatinina de menos del 0.1% de pacientes con hipertensión tratados con losartan solo. (33)

- **Urea.**

La administración de losartan ha sido reportada como la causa de incrementos menores en la concentración de urea en menos del 0.1% de pacientes con hipertensión tratados con losartan solo. (33)

### **3.1.69 Lovastatina.**

Disminuye la concentración elevada de colesterol en pacientes con hipercolesterolemia primaria, cuando ha sido insuficiente la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas.

- **Alanina aminotransferasa.**

La tendencia al aumento de la actividad de la enzima especialmente con altas dosis, pero no se incrementa arriba de 3 veces el límite normal. (33)

En 2 pacientes tratados con lovastatina, se incrementó la actividad en 8 veces sobre el límite normal después de 6 semanas de tratamiento en uno de ellos, y bajó al suspenderlo. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

En 2 pacientes tratados con lovastatina, se incrementó la actividad en 6 veces sobre el límite normal después de 6 semanas de tratamiento en uno de ellos, y bajó al suspenderlo. (33)

- **Bilirrubina.**

En un paciente con hipercolesterolemia tratado con 80 mg/día, causa un incremento significativo en la concentración de bilirrubina. (33)

- **Creatina cinasa.**

Un incremento significativo por encima de 1000 U/L observados en 1 de 50 pacientes diabéticos no insulín dependientes con hipercolesterolemia primaria tratados con 20 mg diarios por 24 semanas y el valor regresó al inicial a pesar de continuar la terapia. (33)

- **Creatinina.**

En 20 pacientes no diabéticos con nefropatía con dieta y tratamiento de más de 0.06 g/día de lovastatina por más de 30 meses, causa un incremento significativo del valor inicial. (33)

### **3.1.70 Medroxiprogesterona.**

Es un derivado de la progesterona que es una hormona y que está indicado en el tratamiento de la menopausia, amenorrea secundaria y sangrado uterino anormal.

- **Alanina aminotransferasa.**

La administración de medroxiprogesterona puede causar pruebas anormales de la función hepática durante el tratamiento. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

La administración de medroxiprogesterona puede causar pruebas anormales de la función hepática durante el tratamiento. (33)

- **Bilirrubina.**

Las pruebas de funcionamiento hepático pueden incrementarse durante el tratamiento. (33)



### 3.1.71 Metenammina.

Es un fármaco antiséptico que libera formaldehído que tiene acción antibacteriana y es utilizado en infecciones del tracto urinario bajo.

- Alanina aminotransferasa.

Hay un efecto transitorio leve que eleva la ALT en algunos casos. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

Hay un efecto transitorio leve que eleva la AST en algunos casos. (33)

- Examen general de orina.

La metenammina puede causar cristaluria en algunas ocasiones. (8)

Puede haber presencia de sangre producida por el fármaco. (36)

Puede acidificar la orina y bajar el pH. (8)

Puede dar falsos positivos en la determinación de azúcares con el reactivo de Benedict. (33)

Hay una interferencia analítica que puede incrementar la determinación de urobilinógeno por la presencia de formaldehído. (33)

### 3.1.72 Metotrexato.

Es un antimetabolito con acción citotóxica indicado en el tratamiento de neoplasias, psoriasis y artritis reumatoide.

- Alanina aminotransferas.

Sobre 5 veces el límite del rango terapéutico puede haber una interferencia analítica en el sistema Technicon SMAC. (58)

- Aspartato aminotransferasa.

En 152 de 250 pacientes tratados hay un incremento biológico, pero la mayoría regresa al estado inicial. (33)

- Bilirrubina.

El efecto de la concentración de metotrexato sobre el límite del rango terapéutico, es una interferencia analítica sobre el sistema Ektachem que puede incrementar la concentración de bilirrubina. (58)

- Examen general de orina.  
Puede haber presencia de cristales de origen desconocido probablemente por el fármaco. (33)  
También puede causar hematuria. (33)
- Lactato deshidrogenasa.  
A 5 veces sobre el límite normal terapéutico, puede haber decremento de la enzima por interferencia analítico en el sistema Technicon SMAC. (58)

### 3.1.73 Metildopa.

Es un antihipertensivo que reduce la presión arteria tanto decúbito como de pie, no tiene ningún efecto directo sobre la función cardiaca.

- Aspartato aminotransferasa.  
La metildopa puede interferir en la determinación de la enzima por métodos colorimétricos. (33)
- Bilirrubina.  
A concentraciones de 65 mg/L del fármaco (la concentración normal terapéutica es 2 mg/L) se eleva la concentración de bilirrubina por el método de Jendrassik y Grof. Teóricamente hay una interferencia con los diazorreactivos. (33)
- Creatinina.  
La metildopa puede interferir con los métodos que utilizan picrato alcalino, como el método de Jaffe, donde hay una rápida oxidación que afecta estos métodos. (33)
- Examen general de orina.  
Puede producir una coloración café a oscuro en la orina. (10)  
Puede haber una interferencia analítica en la determinación de cetonas con procedimientos con nitroprusiato alcalino. (39)
- Urea.  
La administración de metildopa puede causar un incremento en la concentración de urea. (33)

### 3.1.74 Metoprolol.

Es un bloqueador cardiselectivo, reduce la frecuencia y el gasto cardiacos, está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias cardiacas y otras.

- Alanina aminotransferasa.

El incremento de la actividad de la ALT puede ocurrir como resultado del tratamiento. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

Ocasionalmente la actividad de la AST se incrementa como resultado del tratamiento. (33)

- Creatinina.

El tratamiento de 42 pacientes con hipertensión moderada con más de 200 mg/día por 24 semanas, causa un ligero incremento de 3.9%. (33)

- Lactato deshidrogenasa.

Ocasionalmente la actividad de la enzima se incrementa como resultado del tratamiento. (33)

- Urea.

Se observó un incremento de la urea no significativo en 20 pacientes diabéticos hipertensos. (33)

### 3.1.75 Metronidazol.

Es antibacteriano y antiamibiano a través de una reacción química reductiva intracelular (que lo hace citotóxico), indicado en el tratamiento de amibiasis, endocarditis, septicemia y otras infecciones.

- Alanina aminotransferasa.

Hay una interferencia analítica con reacciones que involucran acoplamiento enzimático con oxidación-reducción de NAD, se han reportado valores bajos e incluso de cero. La interferencia puede ocurrir similarmente en la absorbancia de NADH (a 340 nm) y de metronidazol (a 322 nm) a un pH de 7. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

Con el uso de metronidazol se reporta un decremento analítico de la enzima con valores a veces de cero. Afectan métodos que involucran el acoplamiento de NAD. La interferencia puede ser por la absorbancia del metronidazol que es similar a la longitud de onda de la absorbancia del NADH. (33)

- **Examen general de orina.**

Puede haber una interferencia analítica por la coloración de la orina probablemente por metabolitos del metronidazol. (33)

- **Lactato deshidrogenasa.**

Como en las enzimas anteriores, se puede dar una interferencia analítica como decremento en la determinación de la enzima por la absorción de luz a una longitud de onda similar entre el NADH y el metronidazol. (33)

### **3.1.76 Morfina.**

La morfina tiene un efecto analgésico actuando sobre el sistema nervioso, la indicación más importante es el control del dolor agudo y crónico que no cede a analgésicos no narcóticos, en pacientes con enfermedad terminal.

- **Alanina aminotransferasa.**

Se ha observado un incremento biológico en la actividad de la ALT. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

Se ha observado un incremento biológico en la actividad de la AST. (33)

- **Creatina cinasa.**

Se ha reportado un incremento biológico en respuesta a frecuentes inyecciones intramusculares de morfina. (59)

- **Lactato deshidrogenasa.**

Se ha observado un incremento biológico en la actividad de la LD. (33)

### 3.1.77 Nalidixico, ácido.

Posee una propiedad contra algunas bacterias gramnegativas, está indicado para el tratamiento de infecciones urinarias.

- Creatinina.

Puede incrementar la concentración de creatinina por retención de nitrógeno. (33)

- Exámen general de orina.

Puede causar falsos positivos con las tiras reactivas de Ames Clinitest. (33)

Puede causar falsos positivos con el reactivo de Benedict o prueba de Fehling. (33)

- Urea.

Puede incrementar la concentración de urea por retención de nitrógeno. (33)

### 3.1.78 Naproxen.

Es un antiinflamatorio no esteroide con propiedades analgésicas indicado en el tratamiento de inflamación y dolor en infecciones respiratorias, en ginecología, traumatología, odontología y otras.

- Examen general de orina.

La administración de naproxen ha sido asociado con albuminuria en menos del 1% de pacientes con tratamiento. (33)

Se puede observar hematuria en menos del 1% de pacientes tratados. (33)

La administración de naproxen también ha sido asociado con glucosuria en menos del 1% de pacientes tratados. (33)

### 3.1.79 Nicotínico, ácido (niacina).

Es una vitamina del complejo B que está indicado en el tratamiento de hipercolesterolemia, pelagra y en algunos casos como vasodilatador.

- Alanina aminotransferasa.

En 39 pacientes con hipercolesterolemia tratados con 1 g/día causa un incremento de 104.1% después de 4 semanas y 45.2% después de 8 semanas y en seguida se reduce a 3.5% después de 2 semanas. (60)

- **Aspartato aminotransferasa.**  
En 39 pacientes con hipercolesterolemia tratados con 1 g/día causa un incremento de 3.3% después de 2 semanas y un incremento significativo de 63.8% después de 4 semanas y 30.8% después de 8 semanas. (60)
- **Creatina cinasa.**  
En 39 pacientes con hipercolesterolemia tratados con 1 g/día causa un incremento de 0.7% después de 2 semanas y un incremento significativo de 25.8% después de 4 semanas y 19.8% después de 8 semanas. (60)
- **Examen general de orina.**  
La administración de niacina puede producir falsos resultados incrementando la detección de glucosa con el reactivo de Benedict. (33)  
Se pueden incrementar las cetonas por la movilización hepática de aminoácidos cetogénicos. (33)  
El pH puede disminuir por el incremento en la acidificación. (33)

### **3.1.80 Nifedipina.**

Es un fármaco antihipertensivo indicado en el tratamiento de hipertensión arterial y angina de pecho.

- **Alanina aminotransferasa.**  
Rara y usualmente transitoria pero en ocasiones incrementos significativos en la actividad de la enzima, se observa seguido de la administración de nifedipina. (33)
- **Aspartato aminotransferasa.**  
Se observa un incremento en la actividad de la enzima en raras y transitorias ocasiones. (33)
- **Creatina cinasa.**  
Rara y usualmente transitoria pero en ocasiones incrementos significativos en la actividad de la enzima, se observa en seguida de la administración de nifedipina. (33)
- **Creatinina.**

Al final de 6 semanas de tratamiento con 45 mg/día de nifedipina de acción prolongada, la concentración de creatinina aumenta y persiste después de 14 semanas. (33)

- **Exámen general de orina.**  
Un incremento de 14 a 28 microgramos/min en 40 a 60 minutos después de dosis única oral de 20 mg sublingual. (61)  
En 15 pacientes hipertensos bajo hemodiálisis después de 3 semanas de tratamiento, se observa un incremento en la concentración de cetonas. (33)
- **Lactato deshidrogenasa.**  
Rara y usualmente transitorio pero a veces significativo, se observa el incremento en la actividad de la enzima. (33)

### **3.1.81 Nitrofurantoina.**

Es un fármaco antimicrobiano bactericida específico contra infecciones del aparato urinario.

- **Bilirrubina.**  
Se observa un efecto clínicamente significativo en concentración de nitrofurantoina sobre el límite del rango normal terapéutico, aumentando la concentración de bilirrubina por el sistema Ektachem. (58)
- **Creatinina.**  
A concentraciones arriba de 5 mg/L (la concentración normal terapéutica es de 5.5 mg/L), aumenta la concentración de creatinina por el método de Jaffe-Fuller. (33)
- **Examen general de orina.**  
El fármaco puede colorear a la orina de café a amarillo. (36)  
Puede dar una reacción falsa positiva observada con el reactivo de Benedict. (33)

### **3.1.82 Norfenefrina.**

Es un agente que actúa sobre el sistema nervioso incrementando la resistencia y se eleva o se mantiene la presión sanguínea. Está indicado en el tratamiento en la hipotensión arterial e hipotensión del embarazo.

- **Creatinina.**

A concentraciones arriba de 4 mg/L (el normal terapéutico es de 0.4 mg/L) del fármaco, puede determinarse una baja concentración por el método cinético de Jaffe. (33)

### **3.1.83 Norfloxacin.**

Es un fármaco bactericida de amplio espectro indicado en infecciones por microorganismos grampositivos y gramnegativos sensibles como infecciones urinarias e infecciones gastrointestinales.

- **Alanina aminotransferasa.**

En 2 de 1540 pacientes se observó un incremento en ensayos clínicos. (33)

Se ha reportado un incremento de la ALT en estudios en los que el 1.6% con dosis única y en 1.4% pacientes con dosis múltiples. (33)

En largos estudios de más de 2000 pacientes con infecciones del tracto urinario o prostatitis, se observa un incremento significativo en la actividad de la enzima en el 1.4% de los pacientes. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

En largos estudios de más de 2000 pacientes con infecciones del tracto urinario o prostatitis, se observa un incremento significativo en la actividad de la enzima en el 1.4% de los pacientes tratados. (33)

- **Creatinina.**

Se ha reportado un incremento en la concentración poco frecuente en estudios con pacientes con dosis múltiples. (33)



En largos estudios de más de 2000 pacientes con infecciones del tracto urinario o prostatitis, se observa un incremento significativo en la concentración de creatinina en menos del 0.6% de los pacientes tratados. (33)

- Examen general de orina.

Se ha reportado un incremento biológico en la albúmina como reacción adversa del fármaco. (33)

Se han reportado sangre, glucosa, cilindros y cristales con el tratamiento. (33)

- Lactato deshidrogenasa.

En largos estudios de más de 2000 pacientes con infecciones del tracto urinario o prostatitis, se ha observado un incremento significativo en la actividad de la enzima en menos del 0.6% de los pacientes tratados. (33)

- Urea.

Se ha observado un incremento en la concentración poco frecuente en estudios con pacientes con múltiples dosis. (33)

### **3.1.84 Ofloxacina.**

Es un fármaco bactericida de amplio espectro contra microorganismos gramnegativos, grampositivos y algunos anaerobios. Está indicado en el tratamiento de infecciones genitourinarias, respiratorias, gastrointestinales y otras.

- Creatinina.

Es muy poco frecuente la reacción adversa del fármaco durante muchos tratamientos. (62)

- Examen general de orina.

Se ha reportado un incremento en la excreción de albúmina en algunos pacientes en estudios post-mercado. (33)

Se observa hematuria, glucosuria y presencia de leucocitos en más del 1% de los pacientes tratados. (33)

El fármaco puede alcalinizar la orina y elevarse el pH en más del 1% de los pacientes tratados. (33)

- **Lactato deshidrogenasa.**

Se ha reportado un incremento en la actividad de la enzima en algunos pacientes en estudios post-mercado. (33)

- **Urea.**

Se ha reportado un incremento en la concentración de urea en más del 1% de los pacientes tratados. (33)

### **3.1.85 Olanzapina.**

Es un antipsicótico indicado en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la esquizofrenia y de otras psicosis.

- **Creatina cinasa.**

En 35 pacientes con psicosis aguda tratados con olanzapina y haloperidol, se asoció con 4 marcadas elevaciones de la enzima (11.4% de los pacientes). (33)

### **3.1.86 Omeprazol.**

Es un inhibidor de la secreción de ácido gástrico indicado en el tratamiento de úlcera gástrica, úlcera péptica y esofagitis por reflujo.

- **Alanina aminotransferasa.**

Una pronunciada elevación en la actividad de la enzima en 1 paciente con 8 días de tratamiento. (33)

- **Examen general de orina.**

Se ha reportado presencia de sangre en la orina, usualmente leve, con una incidencia del 10.7%. (33)

### **3.1.87 Oxaprocina.**

Es un antiinflamatorio no esteroide con propiedades analgésicas y antipiréticas indicado en el tratamiento generalmente de la inflamación.

- **Alanina aminotransferasa.**

Como en otros AINES, se incrementa la actividad de la enzima en el 15% de los pacientes. Un incremento de más de 3 veces el límite normal ocurre en el 1% de los pacientes. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

Como en otros AINES, se incrementa la actividad de la enzima en el 15% de los pacientes. (33)

- **Lactato deshidrogenasa.**

Como en otros AINES, se incrementa la actividad de la enzima en el 15% de los pacientes. (33)

### **3.1.88 Penicilamina.**

La penicilamina es un agente que forma quelatos con cobre, hierro, mercurio y plomo. Está indicado para el tratamiento de intoxicación de algunos metales pesados como cobre, plomo y mercurio; en el tratamiento de la artritis reumatoide.

- **Creatina cinasa.**

Se observa un marcado incremento en 1 paciente con artritis reumatoide después de 1 mes de tratamiento. (33)

- **Examen general de orina.**

Se observo presencia de sangre en 1 de 21 pacientes con artritis reumatoide tratados por 48 semanas con 250 a 750 mg diarios. (33)

En 16% de 90 pacientes con artritis reumatoide, se observó un incremento de proteínas en la orina. (33)

- **Lactato deshidrogenasa.**

La administración de penicilamina ha sido asociada pocas veces con un incremento en la actividad de la enzima. (33)

### **3.1.89 Penicilina.**

Es un antibiótico bactericida de espectro reducido indicado en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias, gonorrea, otitis y otras.

- **Creatina cinasa.**  
Inyecciones frecuentes pueden causar un incremento en la actividad de la CK más de 5 veces. (33)
- **Examen general de orina.**  
En dosis masivas puede reaccionar positivamente con tiras reactivas de Ames Clinitest. (33)
- **Urea.**  
Se puede observar un incremento biológico en raras ocasiones con tratamientos prolongados parenterales. (33)

### **3.1.90 Pindolol.**

Es un fármaco antihipertensivo indicado en el tratamiento de hipertensión arterial y angina de pecho.

- **Alanina aminotransferasa.**  
Se reportó un pequeño incremento persistente en cerca del 7% de pacientes, pero no fue progresiva. (33)
- **Aspartato aminotransferasa.**  
Durante la administración de pindolol, se reportó un pequeño incremento persistente en cerca del 7% de los pacientes. (33)
- **Bilirrubina.**  
A 5 mg/L de pindolol puede haber un decremento analítico por métodos convencionales cuando el fármaco se encuentra en suero. (33)
- **Creatina cinasa.**  
A 5 mg/L de pindolol puede haber un decremento analítico por métodos convencionales cuando el fármaco se encuentra en suero. (33)
- **Lactato deshidrogenasa.**  
En raras ocasiones puede haber un incremento biológico de la actividad de la LD durante la administración de pindolol. (33)

### **3.1.91 Piperacilina.**

Es un fármaco antibacteriano semisintético, indicada en infecciones como apendicitis, endometritis, neumonía y otras.

- Alanina aminotransferasa.  
En 1 de 29 pacientes que tomaron 181 mg/Kg vía intravenosa por 6 días, se observó un incremento en la actividad de la enzima. (33)
- Aspartato aminotransferasa.  
Se observó un incremento transitorio en 1 de 20 pacientes tratados. (33)  
En 1 de 59 pacientes con infección severa que tomaron el fármaco, se observó un incremento en la actividad de la AST. (33)
- Creatinina.  
En 1 de 59 pacientes con infección severa que tomaron el fármaco, se observó un incremento en la concentración de creatinina. (33)
- Examen general de orina.  
Un falso positivo puede dar con las tiras reactivas Clinitest. (33)  
Un falso positivo como incremento analítico con el reactivo de Biuret. (33)
- Lactato deshidrogenasa.  
En 1 de 59 pacientes con infección severa que tomaron el fármaco, se observó un incremento en la actividad de la enzima. (33)

### **3.1.92 Piroxicam.**

Es un agente antirreumático, antiinflamatorio y analgésico no esteroide indicado en enfermedades reumáticas y en la inflamación.

- Alanina aminotransferasa.  
Se han reportado algunos incrementos transitorios en la actividad de la ALT. (33)
- Aspartato aminotransferasa.  
Se han reportado algunos incrementos transitorios en la actividad de la AST. (33)
- Creatinina.

Se puede esperar un incremento biológico en la concentración de creatinina con la administración del fármaco en algunos pacientes. (33)

- Urca.

Se puede esperar un incremento biológico en la concentración de creatinina con la administración del fármaco en algunos pacientes. (33)

### **3.1 93 Pravastatina.**

Es un hipolipemiente que reduce la formación de colesterol indicado en el tratamiento de enfermedades vasculares.

- Alanina aminotransferasa.

Se observó un incremento en la actividad de la enzima en 2 de 82 pacientes tratados por 6 semanas. (33)

Se han observado incrementos con el uso de pravastatina. (33, 60)

- Aspartato aminotransferasa.

Se han observado incrementos biológicos en la actividad de la AST en algunos estudios. (33, 60)

- Creatina cinasa.

En 82 pacientes con hipercolesterolemia primaria tratados con 40 mg/día por 6 semanas, se asoció con un incremento de CK-MM en 3 pacientes. (33)

### **3.1.94 Praziquantel.**

Es un fármaco antiparasitario indicado en el tratamiento de cestodiasis (gusanos planos) y neurocisticercosis.

- Alanina aminotransferasa.

Un moderado incremento transitorio y reversible se observa con relativa poca frecuencia. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

Se observó un relativo poco frecuente aumento y transitorio en la actividad de la enzima. (33)

### **3.1.95 Prazosina.**

Es un fármaco antihipertensivo indicado en el tratamiento de Hipertensión arterial e insuficiencia ventricular.

- **Aspartato aminotransferasa.**

En menos del 1% de pacientes tratados, se observan pruebas de funcionamiento hepático anormales. (3)

- **Bilirrubina.**

En menos del 1% de pacientes tratados, se observan pruebas de funcionamiento hepático anormales. (3)

### **3.1.96 Prednisona.**

Es un antiinflamatorio, antirreumático y antialérgico esteroide, está indicado en el tratamiento de endórrinas, alérgicas, osteomaculares y muchas más.

- **Creatina cinasa.**

Una baja actividad menor al rango normal, se observó en algunos pacientes que tomaron tratamiento de prednisona. (63)

- **Creatinina.**

En 9 pacientes con enfermedad de Graves en tratamiento con prednisona, se observó un incremento en la concentración de creatinina. (3)

- **Urea.**

EL 3.7% de 81 casos con concentración de urea baja, se asoció con la administración de prednisona. (64)

### **3.1.97 Progesterona.**

Es una hormona indicada como terapia de reemplazo peri o postmenopáusicas, síndrome premenstrual, sangrado disfuncional y otros.

- **Alanina aminotransferasa.**

El tratamiento con progesterona y estrógenos pueden afectar las pruebas de funcionamiento hepático. (3)

- Aspartato aminotransferasa.

Se observa un decremento en individuos sanos con el tratamiento. (33)

- Bilirrubina.

El tratamiento con progesterona y estrógenos pueden afectar las pruebas de funcionamiento hepático. (33)

### **3.1.98 Propranolol.**

Es un agente antihipertensivo indicado en el tratamiento de hipertensión arterial, angina de pecho y otras cardiopatías.

- Alanina aminotransferasa.

La actividad de la ALT puede incrementarse cuando se administra propranolol. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

La actividad de AST puede incrementarse cuando se administra propranolol. (33)

- Bilirrubina.

EL metabolito de propranolol incrementa la concentración de bilirrubina cuando es medido por el método de diazorreactivo. El metabolito está presente como sulfato o glucuronido. (33)

- Creatina cinasa.

En 4 de 27 pacientes con hipertensión, se observa un incremento mayormente en la isoenzima MM, pero el efecto no es muy marcado. (33)

- Lactato deshidrogenasa.

La actividad de la enzima puede ser incrementada con la administración de propranolol. (33)

- Urea.

Se ha observado en diferentes estudios que la concentración de urea puede incrementarse cuando se administra propranolol. (33)



### **3.1.99 Quinidina.**

La quinidina es un fármaco antiarrítmico indicado en el tratamiento y prevención de arritmias cardíacas.

- **Creatinina cinasa.**

Si se administra intramuscularmente, posiblemente se espere un incremento en el calcio intracelular. (33)

- **Lactato deshidrogenasa.**

Si se administra intramuscularmente, posiblemente se espere un incremento en el calcio intracelular. (33)

### **3.1.100 Ranitidina.**

Inhibe la secreción ácida gástrica. Está indicada en el tratamiento de enfermedad ácido péptica, úlcera péptica y duodenal y reflujo gastroesofágico.

- **Creatinina.**

Se han tenido reportes ocasionales de incremento en la concentración de creatinina. (33)

- **Examen general de orina.**

La ranitidina incrementa el pH de la orina en alrededor de 0.4 en voluntarios sanos. (33)

La prueba para proteínas puede dar un falso positivo con las tiras reactivas Multistix. (33)

### **3.1.101 Rifampicina.**

Es un antibacteriano que actúa en contra de microorganismos grampositivos y gramnegativos indicado en tuberculosis, brucelosis, bronquitis, rinofaringitis y otras infecciones.

- **Alanina aminotransferasa.**

A 5 veces sobre el límite de rango normal terapéutico de rifampicina se observa un decremento analítico por el método Technicon SMAC. (58)

Se observa un incremento transitorio en la actividad de la enzima con tratamiento de rifampicina. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

A 3.5 mg/L o más de rifampicina, se observa un decremento en la actividad de la enzima cuando se usan métodos con lecturas a 340 nm. A esta longitud de onda absorbe también la rifampicina. (65)

Se observa un incremento transitorio en la actividad de la enzima con tratamiento de rifampicina. (33)

- **Bilirrubina.**

A 5 veces sobre el límite normal terapéutico, se observa un incremento analítico por el método de Kodak Ektachem. (58)

- **Examen general de orina.**

Raramente se observa hematuria con tratamiento de rifampicina. (33)

Puede haber interferencia analítica por la coloración de la orina de naranja a rojo por la rifampicina y sus metabolitos. (33)

Se observó un incremento en la concentración de proteínas en orina atribuido al fármaco en 2 casos. (33)

### **3.1.102 Simvastatina.**

Es un fármaco indicado en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares como hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica y otras.

- **Alanina aminotransferasa.**

La simvastatina causa un incremento en la actividad de la enzima sobre 3 veces el límite del rango normal en el 1% de los pacientes en los ensayos. (33)

Se ha observado un incremento en la actividad de la enzima en otros estudios realizados. (33)

- **Aspartato aminotransferasa.**

Se ha observado un incremento en la actividad de la AST en algunos estudios realizados. (33)

- Creatina cinasa.  
Cuando se administró simvastatina, arriba del 5% de los pacientes tratados tuvieron un incremento en la actividad de la enzima de 3 o más veces lo normal en una o más vacaciones. (33)

### **3.1.103 Sulfametoxazol (con trimetoprim).**

Son dos fármacos bactericidas que se usan combinados por su acción sinérgica mediante bloqueos secuenciales de enzimas bacterianas. Está indicado en muchas infecciones bacterianas.

- Alanina aminotransferasa.  
Cuando se administra con trimetoprim se observa un incremento biológico en la actividad de la enzima. (33)  
Se ha observado un incremento en la actividad de la enzima con la administración de Trimetoprim. (33)
- Aspartato aminotransferasa.  
Se observa un incremento en la actividad de la enzima con la administración de trimetoprim. (33)
- Bilirrubina.  
Se ha reportado un incremento en la concentración de bilirrubina con la administración de trimetoprim. (33)
- Creatina cinasa.  
A altas dosis hay una interferencia analítica con el método con sangre completa de Reflotron de Boehringer Mannheim. (33)
- Creatinina.  
A una concentración de los fármacos arriba de 200 mg/L se observa una elevación de la concentración de creatinina medida por el método cinético de Jaffe. (33)
- Examen general de orina.  
Puede haber una interferencia analítica por el color café que produce en la orina. (33)

El sulfametoxazol tiene una baja solubilidad en orinas ácidas, por lo que puede haber presencia de cristales. Los cristales de trimetoprim pueden aparecer con altas dosis. (33)

Puede causar hematuria. (33)

Puede interferir con el método de ácido sulfosalicílico para determinación de proteínas. (33)

- Urea.

La concentración de urea puede incrementarse como complicación del tratamiento con trimetoprim. (33)

### **3.1.104 Sulindac.**

Es un antiinflamatorio con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas indicado en el tratamiento de varios padecimientos reumáticos.

- Examen general de orina.

La administración de sulindac puede causar interferencia por la coloración de la orina. (33)

En menos del 1% de los pacientes tratados se puede observar cristaluria. (33)

### **3.1.105 Teofilina.**

Es un broncodilatador clasificado como derivado de las xantinas, está indicado en el alivio y/o prevención de síntomas de asma y broncoespasmo.

- Bilirrubina.

Causa depresión en la formación de color, lo que causa un decremento en la concentración de bilirrubina por métodos colorimétricos. (33)

- Examen general de orina.

Seguido de sobredosis, puede haber presencia de glucosa en orina. (33)

Cuando se toman altas dosis de sales de glicinato de sodio, se puede observar un aumento de proteínas. (33)

- Lactato deshidrogenasa.

Un pequeño efecto como decremento en la actividad de la LD a concentración terapéutica, puede ser ignorado. (33)

### **3.1.106 Tetraciclina.**

Es un antibiótico de amplio espectro indicado en el tratamiento de una gran variedad de infecciones.

- Examen general de orina.

Puede haber una interferencia analítica por la coloración azul-verdoso de la orina con el fármaco. (33)

Puede haber un decremento en la detección de glucosa por previas oxidaciones de cromógenos. (33)

Una alta concentración puede causar un resultado falso negativo en el área para leucocitos en la tira reactiva Ames Multistix. (33)

- Urea.

A concentraciones arriba de 40 mg/L (la concentración normal terapéutica es 8 mg/L), se puede elevar la concentración de urea por el método de Kodak Ektachem. (33)

Una acción antianabólica del antibiótico puede originar una degradación de aminoácidos a urea. (33)

### **3.1.107 Tiopental.**

Es un depresor del sistema nervioso central de acción ultracorta que induce hipnosis y anestesia pero no analgesia, indicado como anestésico.

- Alanina aminotransferasa.

Se reportó 1 caso de 24, después de 3 a 5 días de la anestesia se observó un incremento en la actividad de la ALT. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

Se reportó 1 caso de 24, después de 3 a 5 días de la anestesia se observó un incremento en la actividad de la AST. (33)

- **Bilirrubina.**

Se reportó 1 caso de 24, después de 3 a 5 días de la anestesia se observó un incremento en la concentración de bilirrubina. (33)

### **3.1.108 Triazolam.**

Es un fármaco hipnótico indicado en el manejo de pacientes con insomnio transitorio.

- **Aspartato aminotransferasa.**

La administración de triazolam ha reportado un incremento en la actividad de la AST en 5.3% de 380 pacientes. (33)

- **Bilirrubina.**

La administración de triazolam ha reportado un incremento en la concentración de bilirrubina en 1.5% de 380 pacientes. (33)

- **Creatinina.**

La administración de Triazolam ha reportado un decremento de 2.4% y un incremento de 1.9% en la concentración de creatinina de 380 pacientes. (33)

- **Examen general de orina.**

La administración de triazolam ha reportado un incremento en la excreción de albúmina en 1.1%, de sangre en 2.9% y de leucocitos en 11.7% de 380 pacientes tratados. (33)

### **3.1.109 Troglitazona.**

Es un fármaco hipoglucemiante oral, se emplea para el manejo de diabetes tipo II y diabetes no dependiente de insulina.

- **Alanina aminotransferasa.**

Durante el tratamiento con troglitazona de 2510 diabéticos tipo II durante ensayos en Norteamérica por 6 meses, se incrementó la actividad de la ALT (más de 3 veces sobre el límite normal) en 48 pacientes. (33)

- **Creatina cinasa.**

Se observa un incremento biológico en la actividad de la CK seguido de tratamiento con troglitazona en algunos pacientes. (33)

### **3.1.110 Verapamilo.**

Es un agente antihipertensivo indicado en el tratamiento de hipertensión arterial y angina de pecho.

- Alanina aminotransferasa.

Se ha reportado un incremento de la actividad con el tratamiento. (33)

- Aspartato aminotransferasa.

Se ha reportado un incremento en la actividad con el tratamiento. (33)

- Bilirrubina.

Se observó un incremento en la concentración de bilirrubina en un solo caso que regresó a lo normal al suspender el tratamiento. (33)

- Lactato deshidrogenasa.

Se observó un incremento en la actividad de LD en un solo caso que regresó a lo normal al suspender el tratamiento. (33)

### **3.1.111 Vitamina D.**

Está considerada como una prohormona que debe activarse para poder transportar calcio y fosfato a los huesos. Está indicado en su deficiencia y sobre todo en el raquitismo.

- Creatinina.

Puede haber un incremento en la concentración de creatinina como manifestación de hipervitaminosis D. (33)

- Urea.

Puede haber un incremento en la concentración de urea como manifestación de hipervitaminosis D. (33)

### **3.1.112 Vitamina K.**

La vitamina K es indispensable en la síntesis hepática de factores de coagulación dependientes de vitamina K, está indicado en la deficiencia de factores de coagulación dependientes de vitamina K y en la deficiencia de absorción o síntesis de vitamina K.

- **Bilirrubina.**

Se observa un incremento de bilirrubina en largas dosis de vitamina K en neonatos o por deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. (33)

- **Examen general de orina.**

Puede producir incrementos de sangre en orina como efecto de tratamiento de estados hemorrágicos en niños. (33)

Se ha reportado proteinuria como reacción adversa del fármaco. (33)

Por la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede haber un incremento en la detección de urobilinógeno en la orina. (8)

### **3.1.113 Warfarina.**

Es un anticoagulante de administración oral y es utilizado como tal.

- **Examen general de orina.**

Seguida a la ingestión de warfarina, se observa un color amarillo a naranja de la orina. (33)

Excesivas dosis de warfarina pueden causar hematuria. (33)



# DISCUSSION

Las investigaciones de las reacciones adversas de los medicamentos sobre pruebas clínicas de laboratorio no han sido bien estudiadas, muchos de los componentes del medicamento pueden producir reacciones adversas, aunado a la compleja composición de los especímenes y características individuales del paciente (como se ve más adelante), es difícil establecer todas las interferencias. Por esta razón, aunque se ha establecido que los excipientes pueden producir interferencias, los estudios que se han realizado, han sido en los principios activos, en los fármacos. Sin embargo, algunas de las reacciones adversas se han establecido en estudios post-mercado.

Se ha presentado en los resultados las reacciones adversas analíticas o biológicas de los fármacos, pero no se establecen los mecanismos de acción. Los estudios para establecer estas interferencias, se basan en el establecimiento de condiciones basales con el control de variables, y el análisis después de administración de los fármacos con estudios estadísticos.

La terapia farmacológica de pacientes enfermos se realiza con la administración de medicamentos, las pruebas clínicas de laboratorio se realizan a pacientes que muchas veces se han administrado medicamentos (y a veces por largos periodos de tiempo), por esta razón se hace referencia a las reacciones adversas de los medicamentos sobre las pruebas clínicas de laboratorio.

La mayoría de los medicamentos son hepatotóxicos y muchos son nefrotóxicos por la participación del hígado y el riñón en el metabolismo y excreción del medicamento, condiciones que hacen posible reacciones físicas, químicas o biológicas. En esta investigación se pretende establecer que las reacciones adversas sobre las pruebas clínicas, no son por efectos hepatotóxicos o nefrotóxicos que son muy frecuentes, sin dejar a un lado las pruebas cardíacas. En los resultados se han presentado reacciones adversas de los fármacos sin que se haya presentado un efecto tóxico aparente.

La interferencia de los medicamentos sobre las pruebas clínicas de laboratorio puede ser un origen significativo de error en las mediciones. La precisión es monitoreada de rutina por el control de calidad interno y su veracidad puede ser verificada con

especímenes de referencia, pero no se puede detectar fácilmente un error causado por la interferencia de medicamentos.

La falta de conciencia de las reacciones adversas de los medicamentos sobre las pruebas clínicas de laboratorio puede conducir a un falso diagnóstico, una terapia inadecuada, realización de pruebas de laboratorio adicionales, así como investigación innecesaria de causas posibles de la alteración de las pruebas y sobre todo a la pérdida de tiempo que en algunos casos particulares puede ser crucial, lo cual conduce en general a una mala atención al paciente.

Las pruebas clínicas de laboratorio se usan muchas veces para monitorear los efectos terapéuticos de los medicamentos; los efectos de estos, están relacionados con la dosis y el tiempo después de la administración, al tamaño del cuerpo, sexo, grupo étnico, etc. del paciente, de manera que el grado de interferencia depende de las características particulares del paciente tanto físicas como genéticas. Idealmente, los medicamentos no deben interferir con la interpretación de los resultados de las pruebas, sin embargo esto no siempre es posible.

La compleja composición de los especímenes (suero/plasma y orina) usados en las determinaciones clínicas de funcionamiento renal, hepático y cardiaco aunado a la también compleja biotransformación de los medicamentos, a las características físicas y genéticas individuales del paciente y a los procedimientos y condiciones de ejecución de las pruebas clínicas, es difícil establecer los mecanismos de interferencia de los medicamentos. La gran cantidad de variables presentes cuando se realiza una prueba clínica, proporciona una gran cantidad de posibles colisiones y reacciones que pueden alterar quizás en mínima proporción, los valores de los resultados de las pruebas clínicas, más aún la administración de varios medicamentos a la vez.

La información del efecto de los medicamentos sobre los procesos biológicos y los procedimientos analíticos son poco disponibles en la literatura y con frecuencia es difícil evaluar las interferencias ocasionadas por estos efectos adversos en el reporte final. Los estudios sin embargo, deben asumirse con responsabilidad sobre la base de

posibles reacciones adversas medicamentosas sobre las pruebas clínicas de laboratorio.

Las buenas prácticas clínicas que requiere el farmacéutico para reportar y respaldar las reacciones adversas de los medicamentos que ocurren durante la ejecución de las pruebas clínicas de laboratorio, necesitan una base de conocimientos concernientes al manejo de estos eventos. Los efectos que se producen son poco conocidos pero cuando existe una interferencia cualquiera que fuese (biológica o analítica), el farmacéutico debe tener en cuenta la posibilidad de que el efecto es causado por algún medicamento.

La decisión para establecer si un resultado de una prueba clínica está alterada por la interferencia de uno o varios medicamentos, no es sencilla, son varios o muchos los factores (que ya se han mencionado) que conducen a la determinación errónea. El trabajo conjunto del equipo multidisciplinario es indispensable, sin embargo la decisión sobre el manejo del paciente es del médico evidentemente, con la ayuda del farmacéutico.

Dentro del área del laboratorio clínico, es importante establecer los criterios de interferencia tomando en cuenta, el error inherente al método analítico, el error del operador y el error del equipo, todos estos dentro del control de calidad que es absolutamente indispensable.

Los factores generales para el establecimiento de interferencia por medicamentos pueden ser:

- Control de calidad en las determinaciones de las pruebas clínicas.
- Historia clínica del paciente.
- Fisiopatología de la enfermedad o enfermedades que padece el paciente.
- Farmacodinamia y farmacocinética de los medicamentos administrados al paciente.
- Idiosincrasia del paciente.
- Interferencias de medicamentos sobre pruebas clínicas reportadas en la bibliografía.

El criterio de aceptabilidad para decidir si una interferencia tiene un significado clínico para el manejo del paciente, que en última instancia es el objetivo de determinar las interferencias, concierne algunos factores importantes ya mencionados, que hay que tomar en cuenta para asegurar la objetividad del resultado de la prueba clínica. Uno de estos factores es el criterio clínico. El grado de error permisible causado por una interferencia depende obviamente del uso clínico del resultado de la prueba clínica. Los límites permisibles de interferencia pueden ser desarrollados por el error total permisible, la imprecisión y los compuestos que interfieren, pero lo importante es determinar si el efecto pueden cambiar las decisiones sobre la terapia del paciente.

En los estudios hechos sobre las reacciones adversas de medicamentos que alteran pruebas clínicas en general, no están establecidos los mecanismos, sin embargo se sabe que las diferentes reacciones en su metabolismo pueden alterarlas y solo se han propuesto algunos mecanismos, como ya se ha visto.

Por la complejidad para determinar las interferencias, hasta la actualidad las dependencias encargadas de la salud no han considerado establecer dentro de sus programas, la alteración de pruebas clínicas por reacciones adversas de medicamentos; por ende no se le ha dado la importancia que tiene en las decisiones para el manejo del paciente y que puede tener aún más en situaciones críticas.

Aunque continuamente se mejora la especificidad de los métodos, el compromiso de los fabricantes es necesario para cubrir las necesidades de los laboratorios clínicos y evaluar las interferencias de los medicamentos en el contexto de las necesidades médicas. Los laboratorios clínicos y los fabricantes necesitan entender los conceptos científicos y trabajar juntos hacia un objetivo común, el cuidado del paciente; identificando el efecto de la interferencia, determinando su causa y por último mejorando los métodos de análisis.

## **CONCLUSIONES.**

Los estudios realizados de las reacciones adversas de los medicamentos sobre las pruebas clínicas de laboratorio han sido hasta ahora escasos, de tal manera que los trabajos dedicados a investigar los mecanismos de acción de las alteraciones producidas, son mucho más escasos como se ha visto en los ejemplos. Para establecer estas reacciones adversas no es fácil, pues son muchos los factores que deben de tomarse en cuenta, incluso algunos que no se pueden controlar como el mismo metabolismo del paciente.

Las reacciones adversas de los medicamentos sobre las pruebas clínicas de laboratorio son importantes en el manejo del paciente. El significado clínico de las reacciones adversas depende del grado de interferencia en relación a los valores normales de las determinaciones, es decir, los incrementos o decrementos de los valores por las interferencias, son importantes si alteran considerablemente el resultado de acuerdo al criterio clínico del médico.

La terapia farmacológica de las diversas patologías es muy abundante, los medicamentos o mejor dicho los fármacos presentados son de uso más común y que pueden alterar las pruebas clínicas de laboratorio. Las reacciones adversas de los medicamentos se observan más en el hígado y riñón por el manejo directo en el metabolismo y eliminación del medicamento y/o sus metabolitos, no así el corazón que tiene menores efectos de reacciones adversas pero que sí se observan.

Conocer el funcionamiento del riñón, hígado y corazón es importante para comprender las interferencias biológicas y sus mecanismos de los medicamentos sobre las pruebas clínicas.

Los diferentes métodos y equipos utilizados en los procedimientos de las determinaciones clínicas son abundantes y puede haber interferencias analíticas específicas en en los métodos y/o equipos.

El establecimiento de las reacciones adversas de los medicamentos como causas de alteraciones sobre las pruebas clínicas de laboratorio en las instituciones de salud, no

ha sido posible; de hecho, estas investigaciones apenas están en desarrollo aunque tienen varios años que se comenzaron y en México son poco conocidas. Una de las condiciones obligadas para el establecimiento y control de las alteraciones por éstas reacciones adversas (si se pudieran establecer), es el control de calidad externo entre los laboratorios, que aunque existe en México, no está generalizado en todas las instituciones de salud. Las políticas y las formas administrativas y de atención al paciente de las instituciones, es otro obstáculo importante.

En un futuro próximo, esperemos que puedan establecerse las reacciones adversas de medicamentos sobre las pruebas clínicas de laboratorio en todas las instituciones de salud, teniendo por supuesto las condiciones necesarias para ello; como una forma más de la buena atención al paciente por parte del equipo multidisciplinario de la salud.

La automedicación es un riesgo para el paciente por las reacciones adversas que se pueden presentar, aunque en esta investigación se establece la importancia sobre las determinaciones clínicas, pueden ser más graves para la vida de la persona que se automedica. Por esta razón la prescripción médica elaborada con ayuda del farmacéutico, debe ser la única forma de tratamiento farmacológico y no farmacológico en las enfermedades de los pacientes.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Ángel MG. *Interpretación clínica del laboratorio*. Editorial Médica Panamericana. 4ª. ed. Colombia 1993. pp. 436, 524.
2. Bénichou C. *Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management*. John Wiley and Sons Ltd. England 1994. pp. 62.
3. Craig CR, Stitzel RE. *Modern pharmacology*. Little, Brown and Company. 3ª. ed. USA 1990. pp. 39-49.
4. Fischbach FT. *Manual de pruebas diagnósticas*. McGraw-Hill Interamericana. 5ª. ed. México 1997. pp. 2, 15, 157, 404, 413, 415, 421, 423.
5. Foye WO. *Principios de química farmacéutica*. Editorial Reverté. 2ª. ed. España 1984. pp. 94-98, 101, 103, 105-110, 113-116, 119, 121, 122.
6. Ganong WF. *Fisiología médica*. El Manual Moderno. México 1999. pp. 558, 559, 561, 562, 609, 616, 617, 627, 779, 783, 784, 786, 789, 794.
7. Gennaro AR. Remington, *Farmacía*. Editorial Médica Panamericana. Volumen 1 17ª. ed. Argentina 1987. pp. 761, 776.
8. Goodman GA, Louis SG, Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Editorial Médica Panamericana. 6ª. ed. Argentina 1981. pp. 19,20, 44, 45, 607, 623, 624, 1376, 1377.
9. Goth A, Vesell ES. *Farmacología médica, principios y conceptos*. Ediciones Doyma. 11ª. ed. España 1984. pp. 1.
10. Henry JB, Davidsohn I. Todd-Sanford, *Diagnóstico clínico por el laboratorio*. Salvat editores. 6ª. ed. España 1978. pp. 16-18, 825.
11. Katzung BG. *Farmacología básica y clínica*. El Manual Moderno. 8ª. ed. México 2002. pp. 188, 389, 473, 605, 640-641, 663, 674, 691, 779, 950.
12. Meyers FH, Jawets E, Goldfien A. *Manual de farmacología clínica*. El Manual Moderno. 4ª. ed. México 1980. pp. 1-3.



13. Pelta FR, Vivas RE. *Reacciones adversas medicamentosas, valoración clínica*. Ediciones Díaz de Santos, S.A. España 1992. pp. 5, 6, 8-10, 13, 15, 16.
14. Pesce AJ, Kaplan LA. *Química clínica, métodos*. Editorial Médica Panamericana. 1ª. ed. Argentina 1990. pp. 29, 32, 41, 54, 63, 64, 903, 904, 919, 1071, 1102, 1115.
15. Rosenstein SE. *Diccionario de especialidades Farmacéuticas*. Ediciones PLM. 46ª. ed. México 2000. pp. 6, 54, 120, 211, 383, 967, 1144, 1456, 1457, 1544.
16. Zond JR. *Drug effects on laboratory values*. Journal of the American Osteopathic Association. Vol 92(3): 353-369, 1992.
17. Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, Stampfer MJ, Youngman LD, Gaziano JM. *Analgesic use and renal function in men*. Journal of the American Medical Association. Vol 286(3): 315-21, 2001 Jul 18.
18. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa M. *Effects of albumin infusion therapy on total and unbound bilirubin values in term infants with intensive phototherapy*. Pediatrics International. Vol 43(1): 8-11, 2001 Feb.
19. Schiele F, Vincent-Viry M, Fournier B, Starck M, Siest G. *Biological effects of eleven combined oral contraceptives on serum triglycerides, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase, bilirubin and other biochemical variables*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Vol 36(11): 871-8, 1998 Nov.
20. Ebong PE, Eyong EU, Udosen EO. *Effects of aspirin (acetylsalicylic acid) and cataflam (potassium diclofenac) on some biochemical parameters in rats*. African Journal of Medicine and Medical Sciences. Vol 27(3-4): 243-6, 1998 Sep-Dec.

21. Sho Y, Ishiodori T, Oketani M, Kubozono O, Nakamura A, Takeuchi A, Morino A, Arima T. *Effects of urinary metabolites of etodolac on diagnostic test of bilirubin in urine.* *Arzneimittel-Forschung.* Vol 49(7): 572-6, 1999 Jul.
22. Murray MD, Greene PK, Brater DC, Manatunga AK, Hall SD. *Effects of flurbiprofen on renal function in patients with moderate renal insufficiency.* *British Journal of Clinical Pharmacology.* Vol 33(4): 385-93, 1992 Apr.
23. Gurlek A, Cobankara V, Bayraktar M. *Liver test in hyperthyroidism: affect of antithyroid therapy.* *Journal of Clinical Gastroenterology.* Vol 24(3): 180-3, 1997 Apr.
24. Paseka J, Unzeitung V, Cibula D, Chroust K. *Liver function test during administration of triphasic contraceptives containing norgestimate.* *Ceska Gynecologie.* Vol 65(6): 420-4, 2000 Nov.
25. Del Rio NBE, Sierna MJJ, Alvarez AM, Reyes RN, Arevalo SA, Berber A. *Serum potassium levels, CPK-MB and ECG in children suffering asthma treated with beclomethasone or beclomethasone-salmeterol.* *Allergologia et Immunopathologia.* Vol 29(1): 16-21, 2001 Jan-Feb.
26. Van acker BA, Koomen GC, Koopman MG. *Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate.* *The Lancet.* Vol 340: 1326-29, 1992.
27. Sonntag O, Scholer A. *Drug interference in clinical chemistry: recomendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies.* *Annals of Clinical Biochemistry.* Vol 38(4): 376-85, 2001 Jul.
28. Dufour DR. *Factors affecting test results. Effect of oral contraceptives on routine laboratory test.* *Clinical Chemistry.* Vol 44(6): A137, 1998 May-Jun.
29. Hu J, Bosworth T, King C, Hortin G. *Factors affecting test results. Interference of ascorbic acid with quantification of urinary uric acid.* *Clinical Chemistry.* Vol 47(6): A85, 2001 Apr-Jun.

30. Kallner A, Tryding N. *IFCC guidelines to the evaluation of drug effects in clinical chemistry*. The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. Vol 49(195): 1-29, 1989.
31. NCCLS. *Interference testing in clinical chemistry-Approved guideline*. NCCLS document EP7-A (ISBN 1-56238-0). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 – 1898, USA may 2002.
32. Krouwer JS. *Improving the reporting of immunoassay specificity*. Clinical Chemistry. Vol 32: 1980, 1986.
33. Young DS. *Effects of drugs on clinical laboratory test*. AACC Press. 5th. ed. Philadelphia, Pennsylvania USA 2000. pp. 3-1 – 3-935.
34. Jelic Z, Majkic-Singh N, Spasic S et al. *Effects of analgesic and antirheumatic drugs on the assay of serum enzymes*. J Clin Chem Clin Biochem, 22, 569-563 (1984).
35. Singh HP, Herbert MA, Gault MH. *Effect of some drugs on clinical laboratory values as determined by the Technicon SMA 12/60*. Clin Chem, 18, 137 (1972).
36. Elking MP, Kabat HF. *Drug induced modifications of laboratory test values*. Am J Hosp Pharm, 25, 485 (1968).
37. Poon R, Hinberg I, Peterson RG. *False-Positive urinary ketone test in patients undergoing N-acetylcysteine treatment*. Clin Chem, 36, 1111 (1990).
38. Roy-Byrne P, Vittono BJ, Uhde TW. *Alprazolam-related hepatotoxicity*. Lancet, 2, 786-787 (1983).
39. Caraway WT, Kammeyer CW. *Chemical interference by drugs and other substances with clinical laboratory test procedures*. Clin Chim Acta, 41 395 (1972).
40. Christian DG. *Drug interference with laboratory blood chemistry determinations*. Am J Clin Pathol, 54, 118 (1970).
41. Paterson Y, Lawrence EF. *Factors affecting creatine phosphokinase levels in normal adult females*. Clin Chim Acta, 42, 131 (1972).

42. Daac LNW, Juell A. *Rapid diagnostic test for glucosuria are still influenced by ascorbic acid.* Scand J Clin Lab Invest, 43, 747-749 (1983).
43. Gomi T, Ikeda T, Ikegami F. *Beneficial effect of alfa-blocker on hemorheology in patients with essential hypertension.* Am J Hypertens, 10, 886-892 (1997)
44. De Cesaris R, Ranieri G, Filitti V et al. *Effects of atenolol and enalapril on Kidney function in hypertensive diabetic patients.* J Cardiovasc Pharmacol, 22, 208-214 (1993).
45. Graham P, Naidoo D. *false-positive Ketostix in a diabetic on antihypertensive therapy.* Clin Chem, 33, 1490 (1987).
46. Gralnick HR, McGinniss M, Elton W et al. *hemolytic anemia associated with cephalothin.* J Am Med Ass, 217, 1193 (1971).
47. Green AJE, Halloran SP, Mould GP et al. *Interference by newer cephalosporins in current methods for measuring creatinine.* Clin Chem, 36, 2139-2140 (1990).
48. Grotsch H, Hajdu P. *Interference by the new antibiotic cefpirome and other cephalosporins in clinical laboratory test, with special regard to the Jaffe reaction.* J Clin Chem Clin Biochem, 25, 49-52 (1987).
49. Weber JA, van Zanten AP. *Interferences in current in methods for measurements of creatinine.* Clin Chem, 37, 695-700 (1991).
50. Iosefsohn M, Rifai N, Myatt L et al. *Effect of cyclosporine on serum analytes.* Clin Chem, 36, 1034 (1990).
51. Jelic-Ivanovic Z, Spasic S, Majkk-Singh N et al. *Effects of some anti-inflammatory drugs on 12 blood constituents: protocol for the study of in vivo effects of drugs.* Clin Chem, 31, 1141-1143 (1985).
52. Gascon N, Otal C, Martinez-Bru C et al. *Dipyron interference on several common biochemical test.* Clin Chem, 39, 1033-1038 (1993).

53. Kamper A-L, Nielsen OJ. *Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic nephropathy*. Scand J Clin Lab Invest, 50, 611-618 (1990).
54. Cohen LC. *CPK test – effect of intramuscular injection in myocardial infarction*. J Am Med Ass, 219, 625 (1972).
55. Marsden JR, Trinick TR, Laker MF et al. *Effect of isotretinoin on serum lipids and lipoproteins, liver and thyroid function*. Clin Chim Acta, 143, 243-245 (1984).
56. Gow SM Caldwell G, Toft AD, et al. *Different hepatic responses to thyroxine replacement in spontaneous and induced primary hypothyroidism*. Clin Endocrinol, 30, 505-512 (1989).
57. Heinegard D, Tiderstrom G, *Determination of serum creatinine by a direct colorimetric method*. Clin Chim Acta, 43, 305 (1973).
58. Letellier G, Desjarlais F. *Analytical interference of drugs in clinical chemistry; 1 Study of twenty drugs on seven different instruments*. Clin Biochem, 18, 345-351 (1985).
59. Batsakis JG, Preston JA, Briere Rogiesen PC. *Iatrogenic aberrations of serum enzyme activity*. Clin Biochem, 2, 125 (1968).
60. Davignon J, Roederer G, Montigny M et al. *Comparative efficacy and safety of pravastatin, nicotinic acid and the two combined in patients with hypercholesterolemia*. Am J Cardiol, 73, 339-345 (1994).
61. Christensen CK, Pedersen OL, Mikkelsen E. *Renal effects of acute calcium blockade with nifedipine in hypertensive patients receiving beta-adrenoceptor blocking drugs*. Clin Pharmacol Ther, 32, 572-576 (1986).
62. Jungst G, Mohr R. *Side effects on ofloxacin in clinical trials and in postmarketing surveillance*. Drugs, 34, suppl 1, 144-149 (1987).
63. Hinderks GJ, Frohlich, J. *Low serum creatine kinase values associated with administration of steroids*. Clin Chem, 25, 2050-2051 (1979).

64. Lum G, Leal-Khoury S. *Significance of low serum urea nitrogen concentrations.* Clin Chem, 35,639-640 (1989).
65. Ball MJ, Paul J, Kay JDS. *Analytical interference by rifampicin with test of liver function.* Ann Clin Biochem, 24, Suppl, S1, 75-77 (1987).