

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

## ARTÍCULO ORIGINAL

### MEDICAMENTOS QUE INTERFIEREN EN ESTUDIOS CUALITATIVOS EMPLEADOS EN LA ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA DE METABOLOPATÍAS CONGÉNITAS

Por:

MSc. Mildrey Vales Almodóvar<sup>1</sup> y Dra. C. Manuela Herrera Martínez<sup>2</sup>

1. Máster en Química Analítica. Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Santa Clara, Villa Clara. Asistente. UCM-VC. e-mail: [mildreyva@ucm.vcl.sld.cu](mailto:mildreyva@ucm.vcl.sld.cu)
2. Doctora en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Santa Clara, Villa Clara. Profesora Titular. UCM-VC.e-mail: [manuelahm@ucm.vcl.sld.cu](mailto:manuelahm@ucm.vcl.sld.cu)

#### **Resumen**

La cromatografía en capa delgada es una técnica ampliamente utilizada para la detección de metabolitos acumulados en fluidos biológicos, principalmente en orina. Los medicamentos constituyen una fuente muy poderosa en la producción de falsos positivos al emplear estas técnicas, por lo que es de suma importancia relacionar aquellos que pueden aparecer en los fluidos biológicos y alterar los cromatogramas. La investigación fue realizada a partir de muestras de orina de niños hospitalizados en quienes se sospecha un padecimiento metabólico congénito. Para la selección de la muestra, se tuvo en cuenta que el tratamiento fuera exclusivo de uno de los medicamentos seleccionados previamente para el estudio. En cada caso, fue determinado el Rf de estos, que fueron comparados con los aminoácidos y carbohidratos presentes en las diversas enfermedades metabólicas. De los medicamentos ensayados, cinco resultaron positivos en la cromatografía para aminoácidos y nueve para los oligosacáridos. Se puntualiza en la importancia de estudiar el efecto de los medicamentos al interpretar un cromatograma de un paciente con riesgo de padecer una enfermedad metabólica.

#### **Descriptor DeCS:**

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS  
DIAGNÓSTICO  
ENFERMEDADES METABÓLICAS  
GENÉTICA

#### **Subject headings:**

DRUG UTILIZATION  
DIAGNOSIS  
METABOLIC DISEASES  
GENETICS

## **Introducción**

Los trastornos congénitos del metabolismo constituyen un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por la deficiencia de una enzima que provoca un bloqueo en una vía metabólica, y determinan, por lo general, el aumento de un metabolito que casi siempre es el causante de los signos clínicos característicos de la enfermedad<sup>1</sup>.

Las técnicas cromatográficas en capa delgada son una poderosa herramienta para realizar un diagnóstico presuntivo sobre cualquier tipo de aminoacidopatía o alteración del metabolismo de los oligosacáridos. Su función primaria es la de selección, y solamente las pruebas confirmatorias específicas pueden establecer un diagnóstico definitivo<sup>1</sup>.

En la experiencia de diversos laboratorios, incluido el nuestro, se han observado con frecuencia en el cromatograma diversas manchas similares a las que aparecen en algunas aminoacidopatías o alteración del metabolismo de los oligosacáridos, situación causante de posibles falsos positivos al interpretar los cromatogramas<sup>2,3</sup>.

Los medicamentos constituyen una fuente muy poderosa en la producción de estas interferencias, pues pueden, en determinadas concentraciones, aparecer en los líquidos biológicos y alterar los cromatogramas. Según algunos autores, un gran número pueden colocarse al mismo nivel al que corren en la cromatografía los aminoácidos, y confundir al investigador, al dar la imagen de una alteración metabólica; esto se observa también en la interpretación de las alteraciones metabólicas de los oligosacáridos<sup>4</sup>.

Por lo general, las muestras estudiadas con este tipo de técnicas provienen de pacientes ingresados o atendidos por consulta, los cuales están consumiendo diferentes fármacos que pueden generar un resultado falso positivo. La determinación de cuál medicamento produce un falso positivo es de vital importancia, pues evita un diagnóstico presuntivo erróneo y estudios colaterales.

## **Métodos**

Se analizó el comportamiento cromatográfico de 12 medicamentos, cuya selección se basó fundamentalmente en su gran aplicación en las salas de Neuropediatría, donde con mayor frecuencia ingresan pacientes que pueden presentar alguna enfermedad metabólica. Los medicamentos seleccionados fueron: penicilina procaínica, penicilina G, gentamicina, fenitoína, carbamazepina, valproato de sodio, primidona, nitrazepan, prednisona, etoxusimida, ampicillín y furosemida<sup>5,6</sup>.

La técnica empleada es una modificación al trabajo realizado por Sewell, Humbel y otros autores<sup>7,8</sup>.

Las placas fueron preparadas utilizando 25 g de silicol gel G en 50 mL de ácido bórico 0,1 mol, y se aplicó una cantidad de orina equivalente a 10 µg de creatinina, para el estudio del comportamiento de 1-10 µg de medicamento contenido en una muestra o suspensión.

Una vez finalizada la preparación, estas fueron colocadas en una cubeta con una solución de n-butanol-ácido acético-agua en la proporción de 200:100:10 y se dejó correr el cromatograma durante cuatro horas; después se procedió a secar por 10 minutos a una temperatura de 110°C. Los colorantes empleados fueron soluciones de ninhidrina-ácido acético-n-butanol y orcinol-ácido sulfúrico, calentándolas a 110°C por 10 minutos.

Fueron calculados los R<sub>f</sub> de los medicamentos que resultaron positivos.

## **Resultados**

Las tablas 1 y 2 relacionan los medicamentos que resultaron positivos en el cromatograma, tanto con la coloración de ninhidrina como con el orcinol. El R<sub>f</sub> mayor para la coloración con ninhidrina fue la penicilina G y para la coloración con orcinol, la furosemida. Los dos tipos de penicilinas seleccionados resultaron positivos en los cromatogramas con ambas coloraciones.

Tabla 1 Medicamentos que resultaron positivos con la coloración de ninhidrina.

Medicamentos	R <sub>f</sub>	Color
Penicilina procaínica	0,58	Rosa/naranja
Penicilina G	0,74	Rosa/naranja
Ampicillín	0,61	Amarillo
Gentamicina	0,12	Rosado
Etoxisimida	0,38	Rosado

Tabla 2 Medicamentos que resultaron positivos con la coloración de orcinol.

Medicamentos	R <sub>f</sub>	Color
Penicilina procaínica	0,80	Verde
Penicilina G	0,79	Verde
Furosemida	0,87	Violeta oscuro
Valproato de sodio	0,64	Carmelita
Fenitoína	0,38	Violeta claro
Carbamazepina	0,38	Amarillo claro
Prednisona	0,64	Violeta claro
Primidona	0,50	Violeta oscuro
Nitrazepan	0,38	Violeta oscuro

En las tablas 3 y 4 se relacionan los medicamentos con los carbohidratos y aminoácidos que presentan R<sub>f</sub> similares, respectivamente.

Tabla 3 Medicamentos y carbohidratos positivos con la coloración de orcinol.

Medicamentos	Carbohidratos	R <sub>f</sub>
Valproato de sodio	Xilosa	0,60
Difenilhidantoína	Lactosa	0,44
Carbamazepina	Lactosa	0,44
Primidona	Galactosa	0,54
Nitrazepan	Lactosa	0,44

Tabla 4 Medicamentos y aminoácidos positivos con la coloración de ninhidrina.

Medicamentos	Aminoácidos	R <sub>f</sub>
Penicilina procaínica	Fenilalanina y leucina	0,60
Ampicillín	Fenilalanina y leucina	0,60
Gentamicina	Lisina	0,14
Etoxusimida	Glicina y prolina	0,32

### ***Discusión***

Los resultados obtenidos demuestran la importancia de conocer el tipo de medicamento suministrado al paciente a la hora de hacer un estudio metabólico, pues este puede ser excretado en su orina<sup>9,10</sup>.

El estudio demostró que existe un nutrido grupo de medicamentos que suelen situarse dentro del cromatograma en lugares donde normalmente se sitúan los aminoácidos que pueden estar aumentados en algunas aminoacidopatías. De los medicamentos analizados, el ampicillín es excretado sin modificación por la orina, por lo que es de esperar que este y otros que se suministran en dosis considerables proporcionen resultados falseados.

Los trabajos publicados que se relacionan con el tema se refieren fundamentalmente a la repercusión de los medicamentos sobre la interpretación de los cromatogramas de los aminoácidos; sin embargo, en el presente estudio se encontró que estos medicamentos repercuten en mayor medida en los cromatogramas de los oligosacáridos<sup>11,12</sup>.

La semejanza en los valores de R<sub>f</sub> pone de manifiesto la importancia que tiene conocer el tipo de medicamento que se está suministrando al paciente en quien se sospecha que padece una alteración congénita del metabolismo, pues los medicamentos influyen considerablemente en la aparición de falsos positivos, lo que determina situaciones muy parecidas a las observadas en estos trastornos metabólicos.

### ***Summary***

Thin layer chromatography is a widely used technique for the detection of accumulated metabolites in biological fluids, mainly in urine. Drugs are a very powerful source for the production of false-positive results when using these techniques, therefore it is of vital importance that the ones can be found in the biological fluids and that can alter chromatograms, be related. The research was conducted taking as reference urine samples collected from hospitalized babies who were suspicious of being suffering from a congenital metabolopathy. For sample selection we take into account that the patient would only receive the treatment with one of the drugs we previously chose for the study. In each case the R<sub>f</sub> of them was determined and were compared with amino acids and carbohydrates that can be found in different metabolic diseases. Five of the drugs we chose for clinical assay turned out to be positive in the chromatography test for amino acids and nine for oligosaccharides. We placed emphasis on the importance of studying the drugs effect once the chromatogram result of a patient at risk of suffering from a metabolic disease, is going to be interpreted.

## **Referencias bibliográficas**

1. Vela M, Cicerón I, Pérez ME, Ortiz J. Interpretación del tamiz metabólico. Generalidades (I de IV partes). Acta Pediatr Méx. 2001;22(6):432-40.
2. Sanjurjo P, Aquino L, Aldámez E. Enfermedades congénitas del metabolismo: generalidades, grupos clínicos y algoritmos diagnósticos. En: Sanjurjo P, Baldellou A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ediciones Ergon S.A; 2001. p. 1-3.
3. Mudd SH, Levy HL, Kraus JP. Disorders of transsulphuration En: Scriver B. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Sly Valle, editors. 8th. ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 2001-7.
4. Rodríguez J, Pino R, Costa C. Concentraciones de aminoácidos en suero y orina en niños chilenos de 0-6 años de edad. Rev Chil Pediatr. 1987;58(6):436-41.
5. Campestral J, Málaga J, García A, Krauel Y, Vilaseca MA. Errores congénitos del metabolismo con manifestaciones neurológicas de presentación neonatal. Rev Neurol. 2005;40(6):321-4.
6. Campestral J. Errores congénitos del metabolismo con crisis epilépticas en los primeros años de vida. Rev Neurol. 2002;35(1):3-9.
7. Sewel AS. An improve thin-Layer chromatographic Method for the detection of comenly for urinary Oligosacarido screening. Clin Chimica Acta. 1979;92:411-4.
8. Humbel R, Collart M. Oligosacaridos in urine of patients with glycoprotein storage. Disease Clin Chimica Acta. 1975;60:143-5.
9. Bermúdez M, Bernal J, Espinosa E. Propuesta para un protocolo de diagnóstico bioquímico de homocistinuria. Universitas Médica. 2003;44(3):119-24.
10. Menéndez C, Zaldivar C, González A. Errores congénitos del metabolismo: Enfermedades lisosomales. Rev Cubana Pediatr. 2002;74(1):68-76.
11. Osorio JH, Pourfazam M. Diagnóstico temprano de enfermedades neurometabólicas por espectrometría de masas en tándem. Rev Neurol. 2004;38(1):11-6.
12. Álvarez R. ¿Son los errores congénitos del metabolismo causa prevenible de muerte súbita?. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2004 [citado 16 Feb 2007];76(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312004000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312004000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

Recibido: 8 de septiembre de 2011

Aprobado: 12 de octubre de 2011