

ORIGINAL

Interferencias por contrastes yodados en la electroforesis capilar

Lorena Carballo Silva^{a,*}, Lidia Carballeira Pol^b, Margarida Calvo Comella^a,
Ivy Mariel Rentería Obregón^a, Xavier García-Moll^b y Cecilia Martínez-Brú^a

^aServicio de Bioquímica Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^bServicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 15 de marzo de 2010; aceptado el 14 de abril de 2010

Disponible en Internet el 2 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Interferencias;
Contrastes yodados;
Electroforesis capilar

Resumen

Introducción: La administración de contrastes yodados puede interferir en la electroforesis capilar (EFC) de proteínas séricas. El objetivo fue realizar un estudio *in vitro* para confirmar la presencia de interferencias por lomeron® en la EFC y otro *in vivo* en pacientes sometidos a coronariografías, estudiando la cinética de eliminación del contraste yodado. **Material y métodos:** Se preparó un pool de sueros libres de componente monoclonal (CM), con patrón electroforético anodino, añadiéndose lomeron® hasta alcanzar una concentración de 5,4 g/100 ml. Partiendo de esta solución (A) se realizaron cuatro diluciones decrecientes (2,70 g/100 ml, 1,35 g/100 ml, 0,67 g/100 ml y 0,33 g/100 ml); y se procesaron por EFC para confirmar la interferencia y observar que disminuye proporcionalmente a su concentración.

Se extrajo sangre, pautadamente (5–10 min, 1, 3, 5 y 8 h postadministración del contraste) a pacientes sometidos a coronariografías. Se procesaron las muestras de plasma por EFC, y se realizó la inmunofijación (IF) de la obtenida entre los 5–10 min para demostrar que la imagen electroforética no se correspondía con un CM.

Resultados: La EFC reveló picos similares a los observados ante un CM en la fracción β , que desaparecieron en la dilución 0,33 g/100 ml en el estudio *in vitro*, y a las 8 h postadministración del lomeron® en el estudio *in vivo* (una paciente). Por otra parte, en la electroforesis de referencia del gel de agarosa empleado en la IF no se detectó imagen sugerente de CM.

Conclusiones: Se demuestra que los picos observados correspondían a una interferencia producida por el lomeron® en la fracción β de la EFC, no observada en la electroforesis en gel de agarosa.

© 2010 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Este trabajo corresponde a una comunicación científica presentada y premiada en el III Congreso Nacional del Laboratorio Clínico celebrado en Valencia del 14 al 16 de octubre de 2009.

^{*}Autor para correspondencia.

Correo electrónico: LCarballo@santpau.cat (L. Carballo Silva).

KEYWORDS

Interferences;
Iodinated contrast
media;
Capillary
electrophoresis

Interference due to iodinated contrast media in capillary electrophoresis**Abstract**

Introduction: The administration of iodinated contrast media may interfere with the capillary electrophoresis (CE) of serum proteins. The aim of the study was to perform an *in vitro* study to confirm the interference caused by lomeron® administration followed by an *in vivo* study in patients undergoing coronary angiographies, evaluating the kinetics of iodinated contrast elimination.

Material and methods: A serum pool free from monoclonal component (MC) and with an anodyne electrophoretic pattern was prepared. lomeron® up to a concentration of 5.4 g/100 mL was added to this pool and afterwards, four decreasing dilutions were prepared (2.70 g/100 mL, 1.35 g/100 mL, 0.67 g/100 mL and 0.33 g/100 mL); all of them were processed by CE to confirm the interference and its decreasing effect as the concentration diminishes.

Blood was drawn from patients undergoing coronary angiographies, at several time intervals (5–10 min, 1, 3, 5 and 8 h post-administration of contrast). Plasma samples were processed by CE, and immunofixation (IFx) of the first sample (5–10 min) was performed in order to show that the electrophoretic image did not correspond to a MC.

Results: In the *in vitro* study, CE revealed β fraction-MC peaks, which disappeared at the 0.33 g/100 mL dilution, and 8 h after lomeron® administration in the *in vivo* study (one patient). On the other hand, no image suggestive of MC was detected on the reference agarose gel electrophoresis (AGE) used for the IFx.

Conclusions: Peaks were observed that corresponded to an interference produced by lomeron® in the β fraction of CE, which was not found in AGE.

© 2010 AEBM, AEFA and SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La electroforesis (EF) de proteínas séricas constituye un estudio analítico frecuentemente solicitado en el laboratorio. La principal indicación de la EF la constituye la detección de proteínas o componentes monoclonales (CM)¹ asociados a aumentos de la proliferación de un clon específico de células B. Estas proliferaciones clonales se corresponden con un conjunto de trastornos diversos, conocidos como gammopathías monoclonales, caracterizados, con alguna excepción (mieloma no secretor), por la secreción de proteínas (inmunoglobulinas intactas o fragmentadas) homogéneas desde el punto de vista inmunológico y electroforético². Las dos entidades prototípicas asociadas a trastornos de células plasmáticas o a procesos linfoproliferativos son el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström.

La inmunoglobulina monoclonal suele detectarse, en la electroforesis capilar (EFC), por un pico alto y muy bien delimitado en la regiones β o γ del proteinograma, y más rara vez, en otras zonas. Un aumento policlonal de las inmunoglobulinas, por el contrario, produce una banda ancha en la región γ .

La importancia de la detección e identificación de estos CM radica en poder saber si ese CM se asocia a un mieloma múltiple o a una gammopathía monoclonal de significado incierto, grupo en el que se ven incluidos la mayoría de los CM detectados actualmente en el laboratorio.

Por otra parte, en el medio hospitalario se emplean contrastes yodados, sustancias que se caracterizan por presentar en su estructura uno o más átomos de elevado

número atómico y de alta densidad que actúan absorbiendo los rayos X. Existen diversos tipos de contrastes^{3–6} y su administración puede producir interferencias en la EFC de proteínas séricas debido a que absorben en la región del enlace peptídico, con un máximo entre 237–244 nm^{7,8}.

En el área de proteínas del Servicio de Bioquímica Clínica del *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* (HSCSP) se sospechó de una posible interferencia en la EFC debida al uso de contrastes, a raíz de un caso en un paciente al que se le había practicado una coronariografía. La inspección visual del proteinograma por EFC puso de manifiesto la presencia de una imagen altamente sospechosa de monoclonalidad por las características del pico observado. De acuerdo a la estrategia diagnóstica de los CM en el laboratorio, se procedió a la realización de una inmunofijación (IF), sin que ésta pudiera evidenciar la presencia de proteína monoclonal alguna enfrentando la muestra a los antisueros habituales. La consulta de la historia clínica del paciente permitió confirmar que éste había sido ingresado para la realización de una coronariografía, practicada la misma mañana en que se obtuvo la muestra de sangre para el análisis. Asimismo, se pudo constatar que para dicha coronariografía se había utilizado como contraste yodado, lomeron®.

El presente estudio se diseñó en dos fases, la primera *in vitro* y la segunda *in vivo*. En el estudio *in vitro* se quiso verificar que realmente el tipo de contraste utilizado absorbía a longitudes de onda similares a las que absorben los enlaces peptídicos de las proteínas. En el estudio *in vivo* se pretendía evaluar estas interferencias en pacientes

sometidos a coronariografías, estudiando además la cinética de eliminación del contraste.

Material y métodos

Estudio *in vitro* de la interferencia

Para poder verificar que realmente el tipo de contraste utilizado absorbía a longitudes de onda similares a las que absorben los enlaces peptídicos de las proteínas, se realizó un estudio *in vitro* de la interferencia, con lomeron® (BRACCO s.p.a. Milan-Italia, lomeprol 81,65 g/100 ml, 50 ml lomeron® 400 vía intravascular inyectable). La solución preparada para inyectar es de concentración 81,65 g iomeprol/100 ml. En un paciente, que se someta a la realización de una angiomiocardiografía, la cantidad de lomeron® a administrar no debe superar los 250 ml y el volumen de cada inyección única depende del área vascular a examinar. Las cantidades inyectadas, normalmente, están entre 50-250 ml y se reparten entre los, aproximadamente, 5 litros de volumen sanguíneo, alcanzándose una concentración en sangre de 0,81 g/100 ml a 3,89 g/100 ml, respectivamente.

Así, se preparó un pool de sueros de aproximadamente 9-10 ml (libres de CM y con patrón electroforético anodino), se tomaron 2,8 ml del mismo y se le añadieron 0,2 ml de lomeron® de 81,65 g/100 ml. A partir de esta solución madre de concentración 5,4 g/100 ml (A) se prepararon las correspondientes diluciones: 2,70 g/100 ml (B), 1,35 g/100 ml (C), 0,67 g/100 ml (D) y 0,33 g/100 ml (E).

Una vez preparadas las diluciones, éstas se procesaron por EFC en el sistema Capillarys de Sebia®.

Estudio *in vivo* de la interferencia

Pacientes

En el presente estudio se pretendía incluir pacientes (mínimo 5) a los que se les hubiesen inyectado contrastes radioopacos en el curso de cateterismos por diversos motivos. A cada paciente se le extraería sangre de manera seriada: la primera extracción se realizaría inmediatamente antes de la inyección del contraste y en las siguientes 24 h se obtendrían las 8 muestras restantes. Se realizaría la EF de todas las muestras y además la IF de la primera muestra obtenida después de la inyección del contraste, en cada paciente, para confirmar que la banda monoclonal detectada por EFC no se correspondía realmente con un componente o inmunoglobulina monoclonal.

En todos los pacientes se recogería la información referente al tipo de contraste utilizado y la cantidad administrada; serían debidamente informados y firmarían la hoja de consentimiento para su inclusión en el estudio. El estudio ya fue previamente aprobado por el Comité de Ética del HSCSP.

Extracción de las muestras

Las muestras de sangre se obtuvieron por punción venosa a partir de una vía periférica distinta a la utilizada para la inyección del contraste, en tubos con anticoagulante (heparina-Li, BD Vacutainer®). Las extracciones de las mismas se obtuvieron de manera seriada: la primera

extracción se llevó a cabo previamente a la administración del contraste yodado, y las posteriores fueron recogidas después de la administración de dicho contraste a intervalos de tiempo pautados: a los 5 min, a la hora, a las 3 h, a las 5 h, a las 8 h, a las 12 h, a las 18 h y a las 24 h.

Tratamiento de las muestras. Según se iban recibiendo las muestras en el laboratorio, éstas se centrifugaban a 1771 g durante 20 min (Jouan G 4.12). Se recogieron los sobrenadantes en tubos de ensayo correctamente identificados, y se guardaron tapados en la nevera a 4°C. Al día siguiente, previamente a la EFC, se trataron los plasmas con etanol⁹ (dilución 1/10) para obviar la interferencia producida por la presencia de fibrinógeno, ya que podría confundirse con un CM (en la EFC la presencia de fibrinógeno se corresponde con la aparición de un pico adicional en la zona β - γ del proteinograma).

Análisis de las muestras

Electroforesis. Para la separación de las proteínas se utilizó el sistema de EFC Capillarys de Sebia® (reactivos ref. 2003). Esta técnica permite realizar de manera automática todas las etapas de la EF desde la introducción de la muestra hasta la obtención del perfil proteico. Las muestras se sitúan en los cargadores, y se diluyen con 160 μ l de tampón al 1/5. La inyección en los capilares se realiza poniendo en contacto un extremo de los capilares con las muestras diluidas y aspirando después, hacia el interior de cada capilar, un volumen muy pequeño de cada muestra diluida (40 μ l). La migración se realiza a temperatura constante de 35°C controlada por un sistema de efecto Peltier; y la detección de las proteínas se efectúa directamente en una célula de detección situada al final del capilar mediante fotometría de absorbancia a 200 nm.

El tratamiento de los resultados se lleva a cabo utilizando el mismo programa: la detección directa proporciona automáticamente una cuantificación relativa precisa de cada fracción, y los perfiles electroforéticos deben analizarse visualmente para detectar las anomalías.

Inmunofijación. La IF de la muestra obtenida a los 5-10 min, después de la inyección del contraste, se realizó en gel de agarosa en el sistema Hydrasys de Sebia® (reactivos ref. 4808). Se aplica la muestra en los seis canales del gel y se somete a EF. Las muestras se diluyen antes de su aplicación para prevenir el efecto prozona, consecuencia de elevados niveles de antígeno. La dilución habitual es al 1/3 excepto para la Ig G que es al 1/6, con el diluyente HYDRAGEL IF de Sebia®. Se aplican 10 μ l de muestra diluida en los pocillos del aplicador y se dejan difundir durante 5 min. La migración tiene lugar a 20°C estando la temperatura controlada por efecto Peltier. En cinco carriles de migración electroforética se aplican distintos antisueros frente a cadenas pesadas (γ , α , μ) y a cadenas ligeras (κ , λ) en cantidades de 25 μ l en cada carril. En el primer carril se aplican 40 μ l de solución fijadora para obtener un proteinograma de referencia. La incubación tiene lugar a 20°C durante 5 min (termostatización mediante efecto Peltier). Los antisueros difunden durante 15 segundos (a 20°C temperatura controlada mediante efecto Peltier) dentro del gel y se produce la precipitación de los complejos antígeno-anticuerpo que quedan inmunofijados en la matriz de agarosa. Las proteínas solubles no precipitadas se eliminan mediante un lavado y el

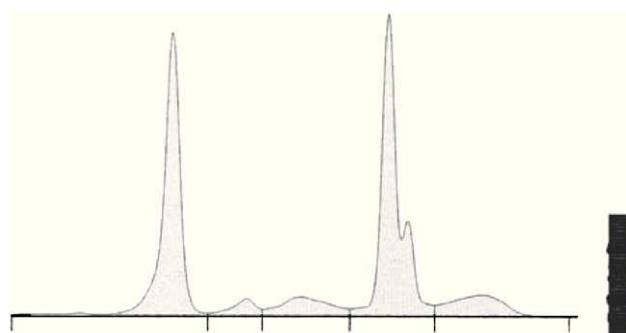
complejo antígeno-anticuerpo precipitado queda fijado en la matriz del gel. Se procede a la tinción de la placa con el colorante negro amido, posterior decoloración con solución decolorante (el colorante sólo permanecerá allí donde existan proteínas fijadas o precipitadas) y un secado a 50 °C, controlado por efecto Peltier, durante 6 min. Finalmente, se realiza una inspección visual para evaluar los patrones obtenidos y detectar así la presencia o no de reacciones específicas entre los antisueros y las proteínas.

Para la determinación de proteínas totales y albúmina de todas las muestras se procesó directamente el plasma por el analizador MODULAR DPE de Roche®. Las proteínas totales se cuantificaron por el método de Biuret a punto final (reactivos ref. 11929933 216, reacción de los enlaces peptídicos de las proteínas con iones cobre en solución alcalina dando lugar a un compuesto coloreado que absorbe a 540 nm). El método para la determinación de albúmina en suero, (reactivos ref. 11970925 216), se basa en la unión de la proteína a un colorante aniónico, el verde de bromocresol, con lectura a 570 nm.

Resultados

Los resultados del procesamiento de las muestras correspondientes al estudio *in vitro* mostraron con claridad que el medio de contraste lomeron® absorbía fuertemente a la longitud de onda 200 nm produciendo un pico monoclonal (imagen prácticamente idéntica a la de una proteína monoclonal), en la zona β de la EFC. Además, el pico de la solución A (fig. 1) fue idéntico al del caso índice (fig. 2). Las sucesivas EF mostraron que la magnitud del pico observado iba disminuyendo, según disminuía la concentración del contraste, hasta desaparecer a 0,33 g/100 ml (fig. 3).

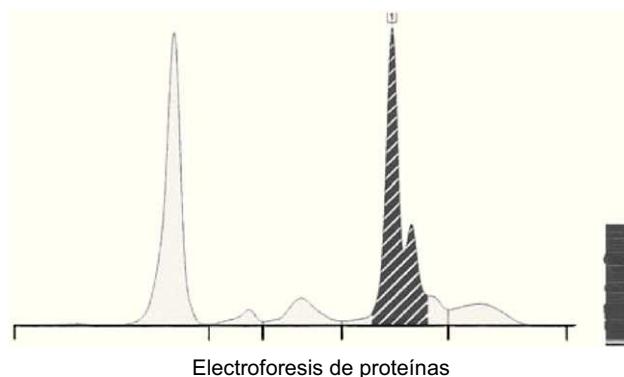
Respecto al estudio *in vivo* (ver tabla 1), debido a diversas complicaciones, entre ellas, el elevado número de muestras requeridas en un plazo corto de tiempo (9 muestras en 24 h), resultó bastante difícil obtener el consentimiento de los



Electroforesis de proteínas

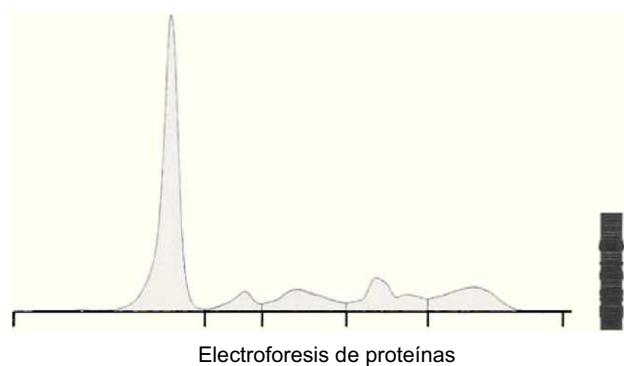
Fracciones	%	Normales %	Normales g/dl
Albúmina	38,6	< 55,8-66,1	40,2-47,6
Alfa 1	3,5	2,9-4,9	2,1-3,5
Alfa 2	7,7	7,1-11,8	5,1-8,5
Beta	41,2	> 8,4-13,1	6,0-9,4
Gamma	9,0	< 11,1-18,8	8,0-13,5

Figura 1 Electroforesis de la solución A (sin diluir) del estudio *in vitro*.



Fracciones	%	Normales %	Normales g/dl
Albúmina	38,0	< 55,8-66,1	40,2-47,6
Alfa 1	2,6	< 2,9-4,9	2,1-3,5
Alfa 2	7,0	< 7,1-11,8	5,1-8,5
Beta	44,7	> 8,4-13,1	6,0-9,4
Gamma	7,7	< 11,1-18,8	8,0-13,5
1	40,0		

Figura 2 Electroforesis del caso índice que muestra la interferencia β_1 producida por el lomeron®.



Fracciones	%	Normales %	Normales g/dl
Albúmina	55,0	< 55,8-66,1	40,2-47,6
Alfa 1	5,5	> 2,9-4,9	2,1-3,5
Alfa 2	11,7	7,1-11,8	5,1-8,5
Beta	13,8	> 8,4-13,1	6,0-9,4
Gamma	14,0	11,1-18,8	8,0-13,5

Figura 3 Dilución E (1/16) del estudio *in vitro*. A pesar de que la banda β resulta ligeramente distorsionada esta electroforesis podría considerarse como normal.

pacientes por parte del médico responsable. Por ello tan solo se pudieron recolectar 5 muestras de una única paciente que aceptó participar en el estudio.

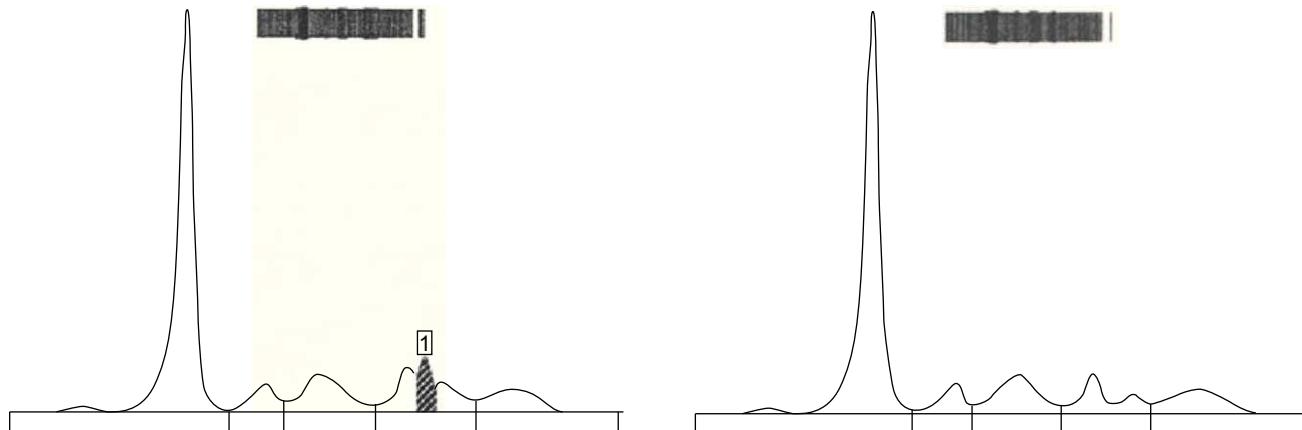
A la paciente se le inyectaron 145 ml del contraste lomeron® para la realización de una coronariografía.

Los resultados mostraron

0. No se dispuso de la muestra basal previa administración del contraste.
1. Un pico, en la EFC, de la muestra obtenida a los 5-10 min de la post-inyección del contraste. Dicho pico se localizó en la región β del proteinograma y su morfología (alto y delgado) hizo sospechar de la presencia de un CM (fig. 4).

Tabla 1 Datos con las características principales de las muestras recibidas

N.º muestra	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tiempo (horas)		5'-10'							
Obtención de la muestra	Pre-inyección	Post-inyección	1	3	5	8	12	18	24
No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No
Tipo	–	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	–	–	–
Imagen compatible con CM	–	Sí	Sí	Sí	No	–	–	–	–
% respecto a las proteínas totales	–	6,1	5,4	3,5	2,5	–	–	–	–
g/l respecto a la concentración de proteínas totales	–	3,6	3,2	2,0	1,3	–	–	–	–
Proteínas totales (g/l)	–	64,8	65,0	62,3	59,5	72,7	–	–	–
Albúmina (g/l)	–	39,0	39,7	38,8	37,9	43,6	–	–	–



Fracciones	%	Ref. %	Ref. g/dl
Albúmina	56,5	55,8-66,1	40,2-47,6
Alfa 1	5,0	2,9-4,9	2,1-3,5
Alfa 2	12,2	7,1-11,8	5,1-8,5
Beta	17,4	8,4-13,1	6,0-9,4
Gamma	8,9	11,1-18,8	8,0-13,5
1	6,1		

Figura 4 Electroforesis de la muestra a los 5-10 min de la inyección del lomeron®. Se puede observar un pico¹ en la zona β que hace sospechar de la presencia de un CM.

- Que el pico monoclonal de la región β del proteinograma disminuía progresivamente hasta desaparecer a las 8 h post-administración del contraste, momento en el que ya no se observaba ninguna imagen compatible con un pico monoclonal (fig. 5), por lo que puede suponerse que la paciente en cuestión consiguió eliminar totalmente el agente de contraste de la circulación.
- Debido a la presencia de un pico en la región β del proteinograma al procesar la muestra correspondiente a los 5-10 min post-inyección del contraste, se realizó la IF

Fracciones	%	Ref. %	Ref. g/dl
Albúmina	61,3	55,8-66,1	40,2-47,6
Alfa 1	5,8	2,9-4,9	2,1-3,5
Alfa 2	13,0	7,1-11,8	5,1-8,5
Beta	9,9	8,4-13,1	6,0-9,4
Gamma	10,0	11,1-18,8	8,0-13,5

Figura 5 Electroforesis de la muestra después de 8 h de la administración del lomeron®.

- de dicha muestra para confirmar o descartar la existencia de un CM. En la placa de IF no se visualizó reacción antígeno-anticuerpo en ningún canal (fig. 6).
- Además, no se observó ningún CM en la EF de referencia (primer canal de la placa de agarosa para IF, en el que se aplicó fijador). Por lo que se pudo suponer que el pico que se observaba en la EFC y que se correspondía con una interferencia producida por el lomeron® no producía el mismo efecto sobre las EF realizadas en gel de agarosa.

En la tabla 1 se muestran los datos con las características principales de las muestras recibidas de la paciente,

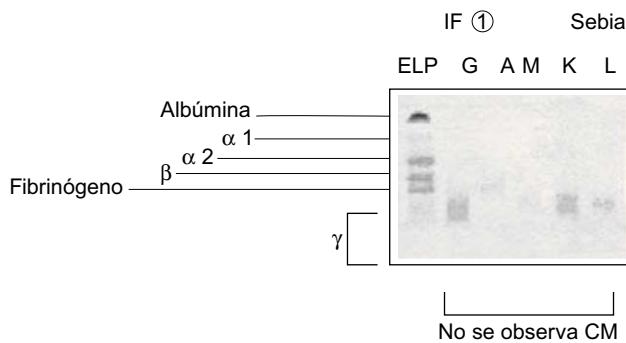


Figura 6 Inmunofijación de la muestra de la paciente objeto de estudio, a los 5–10 min de la inyección del lomeron®.

destacando la disminución de la concentración de «la banda» interferente de 3,6 g/l a los 5–10 min post-inyección hasta 1,3 g/l a las 5 h post-inyección.

Discusión

El lomeron® produce una interferencia en el proteinograma al ser procesadas, por EFC, las muestras de plasma de pacientes a los que se les ha administrado dicho contraste.

La existencia de interferencias en la EF de proteínas plasmáticas debida a la administración de contrastes yodados ya ha sido descrita previamente.

Van der Watt y Berman realizaron un estudio sobre la presencia de pseudoparaproteínas después de la infusión de iopamidol para angiografía coronaria¹⁰. La muestra de sangre recogida 6 h después de la angiografía mostraba un pico en la región α -2-globulina de la EFC, pero la IF resultó ser negativa. Las EF a las 2 y 5 h posteriores reflejaban una disminución del pico inicial. Concluyeron que los agentes radioopacos se eliminaban rápidamente del suero, pero en el caso de este paciente se retardó por la existencia de fallo renal.

Bossuyt y et al estudiaron las interferencias causadas por los agentes radioopacos (Urografin®, Telebrix® y Omnipaque®) en la EFC¹¹. En cada uno de los 3 electroferogramas observaron un pico en la fracción α -2-globulina, pero ninguno presentó bandas cuando se procesaron las muestras por EF en gel de agarosa. Esta última observación puso de manifiesto que los agentes de contraste no producían interferencias en todos los tipos de EF. Esta particularidad se ha podido comprobar en el estudio *in vivo* de la paciente reclutada y en el caso índice.

Tampoco observaron ningún pico en especímenes recogidos de 2 a 6 días posteriores a la administración del contraste, lo que significó que después de todo ese tiempo el contraste había sido eliminado del torrente sanguíneo. Concluyeron que la interferencia producida por los medios de contraste podía ser confundida con proteínas monoclonales y que las muestras de sangre no debían ser recogidas poco tiempo después de haber recibido el medio de contraste en el caso de procesarlas por EFC.

Arranz-Peña y et al⁸ encontraron que el medio de contraste Omnitrust® producía una interferencia dando lugar a un pico en la región α -2 del electroferograma.

Estudiaron 12 agentes radioopacos yodados, entre ellos el lomeron® y vieron que todos producían un pico en la EFC. Sin embargo, no se observaron bandas al realizar la EF en gel de agarosa. Concluyeron que si se hubiese de realizar una EFC, las muestras de sangre no deberían ser recolectadas en pacientes que recibieran los medios de contraste durante los últimos 2–6 días⁸. Este período de tiempo coincide con lo descrito por Bossuyt y et al¹¹.

Blessum et al. realizaron un estudio acerca de la eliminación de interferencias por contrastes yodados en la EFC¹². A 2 pacientes les fue inyectado meglumina ioxitalamato de sodio intravenoso, contraste que absorbe a 214 nm, y una vez procesadas las muestras, por EFC, observaron un pico en la región α -2 del electroferograma, lo que daba lugar a confusión respecto a la existencia de un CM. Para corroborar que se trataba de una interferencia procedieron a la desalinización de las muestras mediante columnas de intercambio iónico. Realizaron una nueva EF y observaron que el pico desaparecía, confirmando la ausencia de un supuesto CM (según los autores, el hecho de eliminar, por desalinización, la sustancia que producía la interferencia en la EFC, permitió concluir que la sustancia en cuestión era de bajo peso molecular y no podía tratarse de una paraproteína).

El estudio *in vitro* demostró que en la solución A el lomeron® absorbía fuertemente a la longitud de onda 200 nm produciendo una imagen (fig. 1) prácticamente idéntica a la de una proteína monoclonal, concretamente en la zona β de la EFC; esta interferencia dejó de observarse a una concentración de 0,33 g/100 ml de lomeron® en el pool de sueros (fig. 3). El pico de la solución A fue idéntico al del caso índice (fig. 2) que hizo sospechar de la existencia de una interferencia producida por el lomeron®. Nótese que la intensidad del pico es incluso superior a la de la albúmina. Ante estas observaciones se concluyó que había una relación directamente proporcional entre la concentración de contraste y la magnitud del pico observado en la EFC. De manera que, al disminuir la concentración de lomeron® disminuía también la magnitud del pico.

En el estudio *in vivo* el análisis de muestras seriadas de la paciente reveló la progresiva disminución del pico en la fracción β de la EFC hasta su desaparición a las 8 h postadministración del contraste. Estos resultados están en concordancia con lo que describía Eisai Co en¹³, que afirmaban que, a las 8 h de haber administrado el contraste la concentración del mismo en sangre era alrededor del 5% del total administrado.

Cabe destacar que la cantidad de contraste administrado al caso índice detectado debía de ser muy elevada con respecto a la cantidad administrada a esta única paciente dadas las características (intensidad) del pico detectado (40,0% caso índice frente a 6,1% en la paciente incluida). También es posible, y más probable, que la gran diferencia en el porcentaje de la banda interferente se debiera a que la muestra se obtuviese directamente de la misma vía utilizada para la inyección del contraste, mientras que para la paciente reclutada la muestra de sangre se obtuvo de una vía venosa periférica.

Se concluye que los picos observados en los proteinogramas correspondían a una interferencia producida por el lomeron® en la fracción β de la EFC, no observada en la EF en gel de agarosa. El motivo por el que el lomeron® produce un pico en la EFC, y no en el carril de la IF con fijador, puede

atribuirse seguramente a que el Iomeron® absorbe a la longitud de onda 200 nm pero no presenta afinidad por el colorante utilizado en el gel de agarosa.

Para un paciente dado, el análisis de las muestras de sangre obtenidas de manera seriada a lo largo del período de estudio también ha de revelar la progresiva desaparición de la interferencia causada por el contraste. Por otra parte, resultaría de interés el hecho de conocer si un deterioro de la función renal (creatinina elevada con filtrado glomerular disminuido) prolonga la semivida del contraste *in vivo* y por lo tanto, al mantenerse más tiempo en circulación, la interferencia persiste durante un período de tiempo mayor del esperado.

La bibliografía consultada acerca de la cinética de eliminación no es homogénea; hay quien recomienda esperar más de 2-6 días^{8,11} para realizar la EF, y quien ha observado que a las 8 h queda alrededor de un 5%¹³ de contraste yodado administrado.

Vermeersch y et al¹⁴ publicaron un trabajo en el que se relacionaba la pseudoparaproteinemia con la administración de iomeprol después de una angiociangiografía. La EFC mostró un pico sospechoso en la fracción β pero la IF no pudo demostrar la existencia de una proteína monoclonal. Además, los autores evaluaron *in vivo* la interferencia causada por el iomeprol en 2 pacientes, con función renal normal, que se sometieron a angiociangiografía. Después de 24 h, no pudieron observar ninguna interferencia residual en ningún paciente. Podría esperarse, sin embargo, que la interferencia persistiese durante más de 24 h en pacientes con disfunción renal, porque el iomeprol se elimina por los riñones.

Los resultados obtenidos con la única paciente estudiada están muy en concordancia con lo que exponían estos autores.

A pesar de que no se haya podido completar el estudio con más pacientes y con distintos grados de la función renal, se puede, seguramente, recomendar que no procede solicitar un estudio de proteínas plasmáticas a aquellos pacientes sometidos a coronariografías (y por extensión, a otras exploraciones análogas) con Iomeron® hasta transcurridas 8 h después de haberlo administrado al paciente, en el caso de que su función renal sea normal. Ante disminuciones de funcionalismo renal, no debería solicitarse el citado estudio hasta transcurrido un período de tiempo superior. El diseño de esta estrategia de estudio por parte del laboratorio aporta una serie de ventajas, tanto para los pacientes, como para el propio laboratorio. Así, los pacientes se ahorran extracciones de sangre que no redundarán en ningún informe concluyente respecto a la EF, y simultáneamente el laboratorio optimiza la gestión de sus recursos.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de Marià Cortés Rius y la asistencia técnica de Purificación Giner Ruiz, María Ángeles Ramos Avilés y Josep Torres Nicolau.

Bibliografía

1. Brewer JM. Electrophoresis. En: Kaplan LA, Pesce AJ, editores. Clinical Chemistry, theory, analysis and correlation. St. Louis, Mo: Mosby; 1984. p. 152-65.
2. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol. 2003;121:749-57.
3. Sandler CM. Contrast-Agent-Induced Acute Renal Dysfunction-Is Iodixanol the Answer? N Engl J Med. 2003;348:551-3.
4. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. JAMA. 2006;295:2765-79.
5. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A Meta-Analysis of the Renal Safety of Isosmolar Iodixanol Compared With Low-Osmolar Contrast Media. JACC. 2006;48:692-9.
6. Jo S-H, Youn T-J, Koo B-K, Park J-S, Kang H-J, Cho Y-S, et al. Renal Toxicity Evaluation and Comparison Between Visipaque (Iodixanol) and Hexabrix (Ioxaglate) in Patients With Renal Insufficiency Undergoing Coronary Angiography. JACC. 2006;48: 924-30.
7. Bossuyt X. Interferences in clinical capillary zone electrophoresis of serum proteins. Electrophoresis. 2004;25:1485-7.
8. Arranz-Peña ML, González-Sagrado M, Olmos-Linares AM, Fernández-García N, Martín-Gil FJ. Interference of Iodinated Contrast Media in Serum Capillary Zone Electrophoresis. Clinical Chemistry. 2000;46:736-7.
9. Qiu LL, Levinson SS, Keeling KL, Elin RJ. Convenient and Effective Method for Removing Fibrinogen from Serum Specimens before Protein Electrophoresis. Clinical Chemistry. 2003;49:868-72.
10. Van der Watt G, Berman P. Pseudoparaproteinemia after Iopamidol Infusion for Coronary Angiography. Clinical Chemistry. 2005;51:273-4.
11. Bossuyt X, Mewis A, Blanckaert N. Interference of Radio-opaque Agents in Clinical Capillary Zone Electrophoresis. Clinical Chemistry. 1999;45:129-31.
12. Blessum CR, Khatter N, Alter SC. Technique to Remove Interference Caused by Radio-Opaque Agents in Clinical Capillary Zone Electrophoresis. Clinical Chemistry. 1999;45:1313.
13. Eisai Co., Ltd. Standard Commodity Classification No. of Japan 877219. Revised: Setember 2009 (12th version). Disponible en: http://www.eisai.jp/medical/products/di/EPI/IOM_V_EPI.pdf.
14. Vermeersch P, Mariëjn G, Bossuyt X. Pseudoparaproteinemia Related to Iomeprol Administration after Angiocardiography: Detection in the β Fraction by Capillary Zone Electrophoresis. Clinical Chemistry. 2006;52:2312-3.