

**Conclusiones:** El caso descrito de encefalopatía hiperamonémica inducida por valproato, es un ejemplo de una prueba refleja, el anión GAP y de una prueba reflexiva, valproato que han resultado de utilidad en el manejo del paciente. Consideramos que hay una necesidad de aumentar el uso de pruebas reflejas en los laboratorios, que como sucede con el anión GAP tiene aún una limitada implantación en la práctica clínica, a pesar de servir de ayuda en el conocimiento de la patogénesis de la acidosis metabólica.

## Fármacos: Monitorización-Toxicología

### 0742. IMPORTANCIA DEL ANIÓN GAP: A PROPÓSITO DE UN CASO DE INTOXICACIÓN

P. Fernández, T. Pascual Durán, L. Quesada Redondo, L. Meroño Catalina, C. Blanco Barros, E. Cuadrado Galván, C. Blanco Barros y M. de Paula Ruiz

Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

**Introducción:** El anión GAP (aniones no medidos menos cationes no medidos) es un test reflejo estimado a partir de un sencillo algoritmo (cationes medidos menos aniones medidos) y con la expresión de su resultado se aporta un “valor añadido” al informe del laboratorio. El anión GAP se utiliza fundamentalmente para la clasificación de desórdenes del equilibrio ácido-base y como control de calidad indirecto del proceso analítico en la determinación de sodio, cloruro y bicarbonato.

**Objetivos:** Presentar un caso de intoxicación medicamentosa en una paciente que acude al Servicio de Urgencias de nuestro hospital.

**Material y métodos:** Mujer de 51 años que presentó una clínica de disminución del nivel de conciencia y cuadro confusional desde cuatro días previos al ingreso. Se realiza un análisis de urgencia, en los analizadores Cobas 6000, Integra 400 (Roche Diagnostics), GEM Premier 4000 (Izasa) y OsmometerModel 3320 (Advanced Instruments), en el que interesa destacar los siguientes resultados: Bioquímica en plasma: glucosa: 204 mg/dL, creatinina: 6,5 mg/dL, urea: 377 mg/dL, Na: 111 mEq/L, K 3,85 mEq/L, Cl: 65 mEq/L, lactato: 1,8 nmol/L, amonio: 228 umol/L, osmolalidad 314 mOsm/Kg, pH 7,13, pCO<sub>2</sub>: 35 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 11,6 mmol/L, EBe: -17,6 mmol/L. Bioquímica orina: creatinina: 90,2 mg/dL, Na: 21 mEq/L, K: 37 mEq/L, osmolalidad 504 mOsm/Kg. Nos encontramos ante una paciente con insuficiencia renal aguda de origen prerenal con una severa acidosis metabólica y elevación del anión GAP (36), discreto aumento del osmolal GAP y elevación de ión amonio en plasma. Ante esta situación se investiga la presencia de sustancias exógenas que puedan justificar la severa acidosis (no justificada solo por la insuficiencia prerenal) y el cuadro confusional. Se determinaron drogas de abuso en orina y etanol, salicilatos y valproato en suero, detectándose solo este último en una concentración de 39 ug/mL, sin estar prescrito previamente en el tratamiento habitual de la paciente. Se concluye, que la causa desencadenante de su estado actual viene motivada por una encefalopatía metabólica hiperamonémica por intoxicación con ácido valproico y posterior fracaso renal agudo. La severa acidosis de esta paciente se debe, al menos, a la naturaleza del valproato que es un ácido graso de cadena corta y a la disminución de la eliminación de los componentes ácidos a nivel renal. La paciente evolucionó favorablemente, con fluidoterapia, y reposición de potasio y magnesio, fundamentalmente, tras ingreso en la UCI y Medicina Interna de doce días de duración y posterior alta.

### 0743. INTERFERENCIA DE LA BILIRRUBINA EN LA DETERMINACIÓN DE PARACETAMOL POR EL MÉTODO COLORIMÉTRICO DEL INDOFENOL EN DIMENSION EXL

J.L. Martín Calderón, F. Bustos Guadaño, M.J. de Pedraza Hernández y P. de la Fuente Mateo

Hospital Nuestra Señora del Prado. Toledo. España.

**Introducción:** Los niveles de paracetamol se miden habitualmente en los laboratorios de urgencias ante la evidencia o sospecha de una intoxicación, para predecir la posible hepatotoxicidad aguda por este fármaco, que es una de las causas más comunes de fallo hepático agudo. Sin embargo varios estudios han reportado un falso incremento en la concentración de paracetamol medida por métodos enzimáticos en plasmas ictericos, circunstancia que se da frecuentemente en casos de fracaso hepático.

**Objetivos:** En el presente estudio nos proponemos evaluar la existencia de interferencia por bilirrubina en la determinación de paracetamol por el método enzimático-colorimétrico usado en nuestro laboratorio. Una vez evidenciada la interferencia procedemos a cuantificarla, expresándola gráficamente en forma de interferograma.

**Material y métodos:** En nuestro laboratorio utilizamos para medir los niveles de paracetamol un método que se basa en el uso de una amidasa específica de las amidas aromáticas. La enzima rompe la molécula de paracetamol, produciendo p-aminofenol, el cual reacciona específicamente con o-cresol en una solución amoniaca de cobre dando lugar a indofenol, que absorbe la luz a 600 nm. La cantidad de aminofenol producida es proporcional a la concentración de paracetamol y se mide usando una técnica bicromática a punto final en el analizador Dimension EXL (Siemens®). Para evaluar la influencia de la bilirrubina en la determinación de paracetamol utilizamos un protocolo basado en las recomendaciones de la SEQC para el estudio de interferencias endógenas. Brevemente, se preparó una solución primaria de interferente a una concentración de 800 mg/dl en NaOH 0,1 N, que se añadió a una mezcla de plasmas con altos niveles de paracetamol hasta obtener una concentración de bilirrubina de 40 mg/dl. En la mezcla de referencia se añadió el mismo volumen de diluyente de modo que la concentración final de paracetamol es la misma en ambos especímenes. Se hicieron 15 determinaciones de paracetamol en las dos mezclas. Comprobada la existencia de interferencia se procedió a cuantificarla diluyendo la solución primaria hasta obtener mezclas con 20, 10, 5, 2,5, 1,25 y 0,625 mg/dl de bilirrubina. La normalidad de la distribución se evaluó mediante el test de D'Agostino. Además se obtuvo el interferograma representando la desviación de la medida frente a la mezcla de referencia frente a las distintas concentraciones de interferente. Se consideró que existía interferencia significativa si el error es mayor del triple de la desviación estándar o si p era menor de 0,01.

**Resultados:** Se obtuvieron las medias y las desviaciones estándar de cada distribución para la mezcla problema y la de referencia. Las distribuciones fueron gaussianas, por lo que se pudo aplicar la t de Student para el cálculo de las significaciones estadísticas. Se demostró la existencia de una interferencia significativa ( $p < 0,01$ ) negativa hasta 2,5 mg/dl de bilirrubina.

**Conclusiones:** La bilirrubina produce interferencia negativa en nuestro método de medida del paracetamol hasta una concen-

tración de 2,5 mg/dl, lo que muestra que las determinaciones de paracetamol deben interpretarse con cautela en casos de hiperbilirrubinemia.

#### 0744. ESTUDIO DE CDT EN LA IDENTIFICACIÓN DE HEPATOTOXICIDAD ASOCIADA A INMUNOSUPRESORES EN TRASPLANTADOS RENALES

B.A. Lavín Gómez, D. González-Lamuño Leguina, T. Amigo Lanza, M.T. García-Unzueta, M. Diñeiro Soto, R. Peña Nava, E. Rodrigo Calabia y J.A. Gómez Gerique

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

**Introducción:** Las proteínas están glicosiladas enzimáticamente para especializar su función y retardar la proteólisis. La glicosilación es compleja y depende de múltiples factores. Cualquier cambio es una fuerza potencial de variación de glicosilación y funcionamiento celular. El estudio de la N-glicosilación de proteínas de síntesis hepática (ej: transferrina) tiene aplicación en patologías genéticas y adquiridas.

**Objetivos:** Estudiar la glicosilación de la transferrina como posible marcador de hepatotoxicidad en pacientes trasplantados de riñón sometidos a dos terapias inmunsupresoras (IS) diferentes [calcineurín-inhibidores (CNI) y sírolimus (SIR)].

**Material y métodos:** Se escogieron al azar 8 individuos trasplantados de riñón (7H y 1M posmenopáusica). Se asignaron a 2 grupos ajustados por edad (53 ± 12 años) y tiempo desde trasplante (30 ± 14 meses). Todos recibieron un CNI, pero en 1 grupo, al azar, se cambió a SIR a los 6 meses. Se obtuvo suero antes (basal) y 6 meses después del cambio en los 2 grupos. En todos se determinó: aldolasa (LTA) y creatinina, CHOL, HDL, triglicéridos, AST, ALT, GGT, ALP, CK, LDH en ADVIA\_1650 (Siemens); y transferrina (Tf) y Tf-deficiente-en-carbohidratos (CDT) en BN-II (Siemens). Se realizó con SPSS un t-Student datos emparejados ( $p < 0,050$ ).

**Resultados:** Todos los parámetros mostraron distribución paramétrica (Kolmogorov-Smirnov). Los datos [media (DE)] obtenidos se muestran en la tabla. No hubo diferencias para la mayoría de marcadores -incluidas CDT (siempre dentro de normalidad) y CK-, salvo en los siguientes: el grupo CNI a 6 meses tuvo un descenso significativo del aclaramiento renal de creatinina. Y en grupo SIR a 6 meses se incrementó la LDH ( $p = 0,044$ ), ALP mostró una tendencia a la baja ( $p = 0,057$ ), y ALT, CHOL y LDL tuvieron tendencia al alza no significativa. Ver tabla a pie de página.

**Conclusiones:** El aumento de ALT y LDH puede deberse a daño hepático o muscular. No todas las alteraciones musculares cursan con un CK elevada (Marcoff. J Am Coll Cardiol. 2007;49:2231-7; Niemczyk. Transpl Int. 2005;18:1302-3). El estudio de CDT no demuestra alteraciones de la glicosilación en ningún caso. Nuestros hallazgos nos hacen sospechar que sírolimus aunque produce hi-

percolesterolemia no genera daño hepático y sí muscular. Por ello consideramos que tacrolimus y sírolimus serían intercambiables, confiriéndole a sírolimus mayor indicación en trasplante renal por estar ausente de nefrotoxicidad.

#### 0745. ESTUDIO DE LA DEMANDA DE TÓXICOS EN ORINA EN EL ÁREA SANITARIA DE CUENCA

S. Serrano Martínez, A. Gómez Pérez, M.L. Giménez Alarcón, V. Martínez Madrid, C. Calderón Alva y R. Franquelo Gutiérrez

Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. España.

**Introducción:** El screening de drogas de abuso en orina, aunque no sea una prueba definitiva de referencia es muy útil fundamentalmente para el manejo de pacientes con pérdida de conciencia que acuden a urgencias, así como para el seguimiento de pacientes en deshabituación.

**Objetivos:** El objetivo del presente estudio es conocer cuál es el perfil de abuso de drogas de los pacientes atendidos en nuestro hospital.

**Material y métodos:** La determinación de drogas de abuso en orina se realiza con el test "Triage Meter Plus" mediante fluoroinmunoanálisis con detección de las siguientes drogas y sus metabolitos principales: anfetaminas, metanfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cocaína, metadona, opiáceos, fenciclidina, cannabinoides y antidepresivos tricíclicos. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en que se exportaron los resultados de las drogas de abuso en orina realizadas en el año 2010 del SIL Modulab-Gold (Izasa). Los pacientes se dividieron por sexo y en cuatro grupos de edad: Grupo 1: menores de 20 años, Grupo 2: de 21 a 45 años, Grupo 3: de 46 a 65 años y Grupo 4: mayores de 65 años. Los datos se trataron con Excel.

**Resultados:** Se realizaron 814 pruebas, 147 (18,06%) en mujeres y 667 (81,94%) en hombres, siendo todo negativo en 352 casos (43,24%), 54 mujeres (15,34%) y 298 hombres (84,66%). En 462 (56,76%) casos hubo una o varias pruebas positivas que se detallan: Drogas aisladas: benzodiazepinas: 189 (40,91%), barbitúricos: 1, cocaína: 16 (3,46%), metadona: 3, morfina: 3, cannabis: 88 (19,05%) y tricíclicos: 18 (3,89%). Drogas en combinación: benzodiazepinas con: cocaína: 14 (3,03%); metadona: 9, morfina: 2, cannabis: 41 (8,87%), tricíclicos: 5, metadona y morfina: 1, metadona y cannabis: 4, cocaína y metadona y morfina y cannabis: 3, cocaína y morfina: 7, cocaína y metadona: 2, cocaína y cannabis: 12 (2,59%), cocaína y metadona y morfina: 5, cocaína y metadona y cannabis: 3, cocaína y morfina y cannabis: 7, morfina y cannabis: 2, cannabis y tricíclicos: 2. Cocaína con: anfetaminas: 1, metanfetaminas: 1, morfina: 6, cannabis: 9. Metadona y cannabis: 3. Tricíclicos y cannabis: 5. Respecto a los grupos de edad encontramos las pruebas positivas que se muestran en la tabla, en página siguiente.

CNI-CNI				CNI-Sírolimus			
	Basal	6 meses	p	Basal	6 meses	p	Referencia
TF (mg/dl)	246 (13)	242 (19)	ns	275 (42)	257 (25)	ns	200-380
CDT (mg/dl)	4,25 (0,69)	4,07 (0,95)		3,99 (0,52)	4,21 (0,29)		-
%CDT	1,74 (0,30)	1,71 (0,48)		1,47 (0,25)	1,61 (0,17)		< 2,5%
ALT (U/l)	24 (21)	18 (2)		21 (7)	49 (27)		2-40
ALP (U/l)	184 (153)	73 (25)		133 (35)	62 (19)	0,057	40-129
LDH (U/l)	324 (70)	376 (11)		319 (131)	488 (174)	0,044	230-460
CPK (U/l)	72 (59)	80 (80)		64 (60)	50 (20)	n.s,	24-195
Colest (mg/dl)	182 (19)	192 (63)		230 (35)	271 (27)		115-240
LDL (mg/dl)	140 (37)	117 (62)		148 (33)	179 (30)		65-175
FGe MDRD4	51,36 (18,85)	26,46 (6,81)	0,047	35,31 (18,02)	30,39 (14,17)		> 60

	Grupo 1 n = 139	Grupo 2 n = 558	Grupo 3 n = 105	Grupo 4 n = 12
Anfetaminas	0	1 (0,18%)	0	0
Metanfetaminas	0	1 (0,18%)	0	0
Barbitúricos	0	1 (0,18%)	0	0
Benzodiazepinas	37 (26,62%)	211 (37,81%)	53 (50,47%)	7 (58,33%)
Cocaína	4 (2,88%)	73 (13,08%)	9 (8,57%)	0
Metadona	0	22 (3,94%)	11 (10,47%)	0
Morfina	3 (2,16%)	25 (4,48)	8 (7,62%)	0
Fenciclidina	0	0	0	0
Cannabinoides	46 (33,09%)	127 (22,76%)	6 (5,71%)	0
Tricíclicos	2 (1,44%)	26 (4,66%)	1 (0,95%)	1 (8,33%)

**Conclusiones:** El consumo de drogas de abuso en nuestra área sanitaria es bastante elevado, más en varones siendo la principal droga aislada encontrada las benzodiazepinas seguida del cannabis y respecto a combinaciones la más frecuente es benzodiazepinas con cannabis seguida de benzodiazepinas con cocaína. La mayor toxicidad se da entre los 21 y 45 años.

#### 0746. ESTUDIO DE MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES DE LITIO EN EL ÁREA DE SALUD DE CUENCA

S. Serrano Martínez, A. Gómez Pérez, M.L. Giménez Alarcón, V. Martínez Madrid, C. Calderón Alva y R. Franquelo Gutiérrez

Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. España.

**Introducción:** El litio es el fármaco de elección para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar. Por su estrecho margen terapéutico es necesario llevar a cabo una rígida monitorización en estos pacientes para evitar problemas de toxicidad que pueden aparecer con concentraciones superiores a 1,30 mmol/L.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es conocer si los pacientes atendidos en nuestra área sanitaria están correctamente monitorizados y detectar posibles casos toxicidad, así como casos de incumplimiento terapéutico que pueden generar inefectividad del tratamiento y estudiar si estos casos son más frecuentes en determinadas edades o en función del sexo.

**Material y métodos:** El litio se determinó por el analizador Cobas Integra 400 (Roche diagnostics) mediante potenciometría directa. Se exportaron los resultados obtenidos en un año (del 06/05/10 al 06/05/11) del SIL Modulab Gold (Izasa). Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en que se trataron los datos con Excel. Se consideraron dentro de rango terapéutico niveles entre 0,60-1,30 mmol/L, ineficaces menores a 0,60 mmol/L y tóxicos mayores de 1,30 mmol/L. Los pacientes se dividieron en función del sexo y en 4 grupos de edad: Grupo 1: menores de 20 años, grupo 2: de 21 a 45 años, grupo 3: de 46 a 65 años y grupo 4: mayores de 65 años.

**Resultados:** Se procesaron 505 muestras de las que 283 (56,04%) estaban en rango terapéutico, 173 mujeres (61,13%) y 110 hombres (38,87%). Se encontraron 9 (1,78%) en niveles tóxicos, todo mujeres y 213 (42,18%) en niveles ineficaces, 135 (63,38%) mujeres y 78 (36,62%) hombres. Respecto a los grupos de edad se encontraron los resultados que se muestran en la tabla.

**Conclusiones:** El trastorno bipolar afecta más a mujeres que a hombres en nuestra área sanitaria y con mayor prevalencia en edades comprendidas entre los 21 y 65 años. Hay demasiados pacientes (casi la mitad) con niveles de litio ineficaces, por lo que se debería llevar a cabo en los centros de salud campañas informa-

tivas destacando la importancia del cumplimiento terapéutico en esta patología para evitar que aparezcan crisis maníaco-depresivas. Respecto a las pacientes con niveles tóxicos, en todos los casos (nueve) fueron mujeres con concentraciones superiores a 1,50 mmol/L. Ocho de ellas estaban ingresadas, mientras que solo una procedía de centro de salud por lo que concluimos que la toxicidad en pacientes ambulatorios está bastante controlada.

#### 0747. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA DEMANDA DE DROGAS DE ABUSO EN ORINA EN EL HOSPITAL MORALES MESEGUER (2008-2010)

B. Delgado Bertolín, M.I. Viñals Bellido, J. Ferrer Cañabate, A.E. Gómez Gómez y A. Pérez Martínez

Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. España.

**Introducción y objetivos:** Debido al aumento de la demanda de tóxicos en orina en los últimos años en nuestro hospital, nos planteamos evaluar la situación actual y los resultados obtenidos en el último trienio, para valorar la posibilidad de realizar test individuales en lugar del multitest empleado actualmente.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de los resultados de 3168 muestras analizadas en los años 2008 al 2010. Los análisis se realizaron según el método de fluoroimmunoanálisis competitivo Triage® Tox Drug Screen de Biosite de 11 analitos con los siguientes puntos de corte: APAP (paracetamol; 5 µg/mL), AMP (anfetaminas; 1.000 ng/mL), mAMP (metanfetaminas; 1.000 ng/mL), BAR (barbitúricos; 300 ng/mL), BZO (benzodiazepinas; 300 ng/mL), COC (cocaína; 300 ng/mL), MTD (metadona; 300 ng/mL), OPI (opiáceos; 300 ng/mL), PCP (fenciclidina; 25 ng/mL), THC (cannabis; 50 ng/mL) y TCA (antidepresivos tricíclicos; 1.000 ng/mL). Los resultados se informaron como positivo o negativo.

**Resultados:** Del total de muestras analizadas, 1.311 (28,01%) tuvieron al menos un resultado de los 11 positivos. El porcentaje de resultados positivos respecto al total de positivos informados (3.243) para cada una de las drogas analizadas fue: BZO: 40,43%; THC: 25,1%; COC: 14,40%; APAP: 7,80%; OPI: 5,86%; MTD: 4,26%; TCA: 1,30%; AMP: 0,34%; BARB: 0,28%; AMP: 0,25%; PCP: 0%. Por edad y sexo es significativamente superior el resultado de positivos en varones sobre todo entre los 20-55 años, igualándose a partir de los 65 años. Al comparar los resultados positivos de las muestras en función del origen de las mismas (puerta de urgencias vs control rutinario) observamos diferencias significativas en BZO (45,17 vs 29,89) y THC (19,23 vs 38,13). Los resultados positivos en% son similares para APAP (8,63 vs 5,96), COC (13,73 vs 15,89), OPI (6,40 vs 4,67) y MTD (4,38 vs 3,97) Son muy escasos los resultados positi-

	Grupo 1 n = 6 (1,19%)	Grupo 2 n = 193(38,22%)	Grupo 3 n = 212(41,98%)	Grupo 4 n = 94 (18,61%)
En rango	3 (50%)	103 (53,37%)	139 (65,56%)	38 (40,43%)
Ineficaces	3 (50%)	85 (44,04%)	72 (33,96%)	53 (56,38%)
Tóxicos	0	5 (2,59%),	1 (0,47%)	3 (3,19%)

vos en ambos grupos para TCA y casi no existen positivos para AMP, TCA, BARB, AMP y PCP.

**Conclusiones:** 1. El mayor % de positivos en pacientes de P. Urgencias lo observamos para BZO (puede estar sesgado por su empleo en diferentes tratamientos), y en controles ordinarios (A. Primaria, Consultas...) para THC. 2. El consumo es mayor en hombres que en mujeres, sobre todo entre los 20-55 años. 3. Pasar a realizar test individuales de screening solo para APAP, BZO, COC, OPI, MTD y THC supondría un ahorro aproximado mínimo de 20.800 E/año, y permitiría estudiar la implantación de test individuales de detección de nuevas drogas de abuso.

#### 0748. APICABILIDAD DE UN MÉTODO TURBIDIMÉTRICO PARA LA DETERMINACIÓN DE EVEROLIMUS EN UN ANALIZADOR VIVA VITALAB

O. Fernández Codejón, M. Palacios Gasos, R. Marcen Letosa, A. Fernández Rodríguez, J.J. Villafruela Sanz y E. Ripoll Sevillano  
*Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.*

**Introducción:** Everolimus, es un fármaco inmunosupresor con propiedades anticarcinogenéticas que se usa en todo tipo de trasplante de órgano sólido y en diversos tratamientos oncológicos. Hasta la reciente aparición del método turbidimétrico QMS® el único método disponible para el indispensable análisis de sus concentraciones en sangre era HPLC-masas. La urgente necesidad de cuantificar la biodisponibilidad del fármaco en un cada vez más amplio grupo de pacientes tratados con el mismo y la complejidad del método de referencia usado para su determinación, llevaron a la aparición del método QMS.

**Objetivos:** Estudiar la aplicabilidad del reactivo QMS y de un método diseñado para la determinación de rapamicina en la monitorización de la concentración de everolimus en una población de trasplante renal estable, usando como referencia un método HPLC-masas.

**Material y métodos:** Se han analizado 45 muestras de trasplante renal por el método turbidimétrico QMS en un analizador Viva-Vitalab® Siemens y por el método de inmunoquimioluminiscencia sirolimus en un analizador Architect i2000® de Abbott Diagnostics. Como referencia de los resultados, se utilizó un método HPLC-Masas en un equipo Waters Acquity. El tratamiento estadístico de los datos se efectuó con Excel Microsoft y Stata, utilizando el método de Passing Bablok, el método gráfico de Bland-Altman y además se calcularon los coeficientes de correlación intraclass.

**Resultados:** Para el equipo QMS la sensibilidad analítica es de 0,79 ng/mL y el límite de cuantificación de 1,5 ng/mL. El coeficiente de variabilidad total a concentraciones de 5 ng/mL es del 13% y el porcentaje de recuperación media es del 94,6%. Los coeficientes de correlación intraclass se expresan en la tabla 1, tanto de HPLC frente a Viva Vitalab; HPLC frente a Architect y Architect frente a Viva Vitalab. En la tabla 2 se expresan los resultados obtenidos mediante el método de Passing Bablok de los mismos datos.

Tabla 1. Coeficientes de correlación intraclass

	ICC	IC95%
HPLC vs Viva Vitalab	0,871	0,690-0,947
HPLC vs Architect	0,855	0,652-0,940
ARCHITECT vs Viva Vitalab	0,908	0,835-0,949

Tabla 2. Resultados de Passing Bablok

	Ordenada origen	IC95%	Pendiente	IC95%
HPLC vs Viva Vitalab	-1,4175	-4,6277 a 0,4206	1,4786	0,9939 a 2,2615
HPLC vs Architect	-0,8500	-3,4103 a 0,6667	1,6667	1,3333 a 2,2759
Architect vs Viva Vitalab	0,7642	-0,3702 a 2,0411	1,2346	0,8889 a 1,4912

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos con el método turbidimétrico QMS unidos a la sencillez de manejo, nos hacen considerar este método aplicable en nuestro laboratorio para la monitorización de everolimus. Los resultados obtenidos con el método QMS en Viva Vitalab son equivalentes y no hay diferencias porcentuales con los obtenidos por HPLC. Los resultados obtenidos con el método sirolimus en Architect son equivalentes pero porcentualmente más altos que los obtenidos por HPLC. Los resultados obtenidos con el equipo QMS son equivalentes a los obtenidos por el método sirolimus, pero este último proporciona resultados porcentualmente más elevados que el QMS.

#### 0749. DESARROLLO DE UN MÉTODO RÁPIDO DE SEPARACIÓN Y DETERMINACIÓN DE CANNABINOIDES EN CABELLO HUMANO POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA-ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM

J.A. Cocho de Juan, M. Míguez Framil, L. García Nimo, A. Moreda Piñeiro, P. Bermejo Barrera, A.M. Bermejo Barrera y M.J. Tabernero

*Hospital Clínica de Santiago de Compostela. A Coruña. España.*

**Introducción:** Según datos del Observatorio Europeo sobre Drogas y Toxicomanías, cocaína, opioides y cannabis, junto con ciertas drogas de diseño (anfetaminas) son las más extendidas en los países industrializados. Indica también un aumento en la prevalencia del consumo de cannabis en la población de entre 15 y 34 años que pasó de entorno a un 6% en 1997 a un 20% en el año 2003 y ha permanecido prácticamente constante hasta el 2009 (19%). Por tanto, es de interés el control de consumo de cannabis a través del análisis de muestras clínicas, especialmente el pelo, muestra que ofrece una amplia ventana de detección a tales compuestos, además de ser una muestra estable y en la que las drogas se encuentran en altas concentraciones.

**Objetivos:** En el presente trabajo se presenta el desarrollo de un método rápido de separación por cromatografía líquida con espectrometría de masas en tandem con ionización por electrospray (HPLC-ESI-MS/MS) para la determinación altamente sensible de tetrahidrocannabinol (THC), cannabinol (CBN) y cannabidiol (CBD) en pelo de personas consumidoras de drogas. Dada la similitud estructural de los tres compuestos cannabinoides, y la misma relación m/z (ión precursor) y mismo perfil de fraccionamiento (iones secundarios) para los analitos THC y CBD, no fue posible la determinación directa y simultánea por ESI-MS/MS, y ambos compuestos tienen que ser separados cromatográficamente previa a su detección.

**Material y métodos:** La separación cromatográfica se ha optimizado empleando una columna Zorbax Eclipse XDB-C8 (850 x 2,1 mm), en un cromatógrafo Agilent 1200 acoplado al espectrómetro de masas de triple cuadrupolo API 4000. Las muestras de pelo se sometieron a dos pre-tratamientos distintos para aislar las drogas de interés. El primer método consistió en un procedimiento convencional de solubilización con hidróxido sódico (2,0 M) a 95-100 °C seguida de una etapa de extracción líquido-líquido (LLE) con hexano/acetato de etilo (9/1). El segundo de los métodos consistió en una hidrólisis enzimática con Pronase E (25 mg de enzima por cada 50 mg de muestra) asistida por energía de ultrasonidos (35 Hz), a pH alcalino (pH de 12) y moderada temperatura (40 °C).

**Resultados y conclusiones:** La separación cromatográfica optimizada ha consistido en un modo gradiente con 0.1% (v/v) de ácido fórmico en agua (A) y 0.1% (v/v) ácido fórmico en acetonitrilo (B) como fases móviles. El programa de gradiente consta de una primera etapa de 1 minuto en la cual se emplea la fase móvil A a un flujo de 400  $\mu\text{L}/\text{min}^{-1}$ , seguida de una rampa de 2 minutos de duración en la cual se incrementa linealmente la proporción de la fase móvil B hasta un 100% a un flujo de 500  $\mu\text{L}/\text{min}^{-1}$ . Finalmente, la fase B se reduce a 0% en 1 minuto y estas condiciones se mantienen durante otro minuto adicional para equilibrar la columna. Tras la evaluación de las características analíticas del método desarrollado, la metodología se aplicó a distintas muestras de cabello de politoxicómanos. Los resultados se comparan estadísticamente con los obtenidos tras análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS).

## 0750. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA DETERMINACIÓN DE DROGAS DE ABUSO EN ORINA EN UN LABORATORIO DE URGENCIAS

C. Vilaplana Pérez<sup>a</sup>, M. Ros<sup>a</sup>, T. Torrella<sup>a</sup>, A. Supervia Caparrós<sup>b</sup>, A. Aguirre Tejedo<sup>b</sup>, J.L. Echarte Pazos<sup>b</sup>, E. Serra<sup>a</sup> y M. de Ramón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratori de Referència de Catalunya. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Hospital del Mar. Barcelona. España.

**Introducción:** El empleo de test multidrogas permite una detección cualitativa de las sustancias de abuso más frecuentes. Sin embargo resulta primordial conocer las limitaciones de esta metodología y adaptar la recomendación (National Academy of Clinical Biochemistry) de realizar confirmatorias ante resultados confusos, incompatibles con el cuadro clínico o de especial trascendencia legal/forense.

**Objetivos:** 1. Analizar los resultados obtenidos en la determinación de drogas de abuso en orina durante el año 2010 en un laboratorio de urgencias y compararlo con los resultados del año anterior. 2. Determinar la correlación de los resultados positivos mediante revisión de la historia clínica motivo de ingreso así como en la medicación del paciente. 3. Detectar que fármacos de nuestro entorno puedan actuar como interferentes (según Mayo Clin Proc. 2008;83:66-76).

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de las determinaciones de drogas de abuso en orina durante el año 2010 en un laboratorio de urgencias. El análisis de las orinas se realizó empleando el test Biosigma Multidrug®, inmunoanálisis cromatográfico de unión competitiva (valor de corte): anfetaminas (1.000 ng/mL), barbitúricos (300 ng/mL), benzodiacepinas (300 ng/mL), cocaína (300 ng/mL), metanfetamina (1.000 ng/mL), opiáceos (300 ng/mL), metadona (300 ng/mL), antidepresivos tricíclicos (ADT) (1.000 ng/mL), cannabinoides (50 ng/mL) y metilendioximetanfetamina o éxtasis (500 ng/mL). Se revisaron los resultados positivos obtenidos analizando los datos de la historia clínica, medicación del paciente a su llegada a urgencias.

**Resultados:** Durante el año 2010 se realizaron 14.280 determinaciones de drogas de abuso en orina a un total de 1.613 pacientes (65% varones vs 35% mujeres); resultaron positivas 1.407 determinaciones (9,8%): anfetamina (1%) (media de edad: 29 años); barbitúricos (1%) (media de edad: 41 años); benzodiacepinas (36,6%) (media de edad: 45 años), cocaína (17,2%) (media de edad: 34 años); metanfetamina (2,5%) (media de edad: 34 años); opiáceos (9,4%) (media de edad: 39 años); metadona (8,1%) (media de edad: 32 años); antidepresivos tricíclicos (2,5%) (media de edad: 51 años); cannabinoides (19,1%) (media de edad: 33 años); metilendioximetanfetamina (2,2%) (media de edad: 24 años). Por géneros, únicamente en la determinación de ADT las mujeres obtuvieron mayor número de determinaciones positivas. La detección

de metilendioximetanfetamina fue la que experimentó un mayor incremento de resultados positivos respecto al año 2009. El menor número de falsos positivos fue cocaína mientras que en la determinación de ADT objetivamos mayor número de interferencias, mayoritariamente quetiapina (Ann Pharmacother. 2005;39:1446-9) como interferente.

**Conclusiones:** La interpretación apropiada de resultados en pruebas de drogas de abuso en orina puede no ser sencilla y observamos un nivel de interferencias elevado que impide económicamente realizar un confirmatorio de cada uno de los resultados. Es deseable conocer el perfil de drogodependencia de nuestro entorno, tener una buena comunicación con el clínico para una correcta interpretación analítica de las pruebas de cribaje y sobre todo ofrecer la posibilidad de pruebas confirmatorias de mayor especificidad analítica ante el hallazgo de resultados analíticos incongruentes o con connotaciones legales evidentes. Se hace preciso implementar una metodología que permita la valoración clínica de los resultados positivos con los interferentes ingeridos.

## 0751. FALSA POSITIVIDAD A BARBITÚRICOS EN ORINA

R. González Cervera, B. González Trujillos, C. Gómez González, L.M. Camargo Bello, J. Asensio Antón y J. Otero de Becerra

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

**Introducción:** Durante el año 2010 se han presentado 2 casos en el servicio de UCI de nuestro hospital, con positividad a barbitúricos en la orina de niños ingresados en dicho servicio sin tratamiento ni referir sus familiares ingesta de ningún fármaco de dicha familia. En el primer caso, durante la estancia del paciente en UCI se mantuvo a la madre bajo la sospecha de síndrome de Munchausen por poderes, lo que ocasionó un conflicto social.

**Objetivos:** Evidenciar la presencia de sustancias que pudieran interferir, dando positividad en los análisis de tóxicos en orina.

**Material y métodos:** Se estudiaron 10 muestras de orina aislada, de niños de ambos性 entre 6 meses y 18 años, en los que no se refiere ningún aporte de las sustancias analizadas, y que estaban en tratamiento con fenitoína. Los análisis se realizaron mediante dos test de detección rápida de inmunoensayo cualitativo Instant-view multi panel 9 test drug screen (Izasa) y Drugcheck 10 (Master-Labor), en las que se detectan paneles de 9 y 10 drogas de abuso respectivamente. El resultado indica la presencia o ausencia del tóxico o sus metabolitos en la orina pero no informa sobre la magnitud de la intoxicación. Un resultado negativo no excluye la presencia de tóxico a concentraciones inferiores a las del límite de detección de la técnica.

**Resultados:** En todas las muestras analizadas se obtuvo una positividad a barbitúricos, sin que figurase en la historia clínica, ningún aporte de ellos y sin embargo todos ellos tenían prescrita fenitoína como tratamiento anticonvulsivante en crisis epilépticas. Se revisaron los protocolos de actuación de los dos métodos y en ninguno de ellos figuraba la fenitoína como interferente en la determinación y la posibilidad de resultados erróneos. Es probable que tanto la fenitoína como los barbitúricos reaccionen mediante el principio de uniones competitivas frente al grupo O = C-NH- C = O, por lo que pueden existir reacciones cruzadas.

**Conclusiones:** Los análisis de drogas de abuso se deben valorar con delicadeza por las posibles implicaciones sociales que pueden existir. Ha de considerarse la posibilidad de falsos positivos a barbitúricos en pacientes en tratamiento con fenitoína. Sería necesario confirmar la ausencia de barbitúricos por cromatografía gaseosa/espectrometría de masas, para incluirlo en la tabla de reactividad cruzada de dicha prueba.

## 0752. SEGUIMIENTO DE LA PRUEBA DE ALCOHOLEMIA EN CANTABRIA EN EL AÑO 2010

C. Sánchez Ovejero, L. Muñoz Arduengo, F. Santos Benito, J. Gordillo Álvarez y J.A. Gómez Gerique

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

**Introducción:** El consumo de alcohol está muy extendido e incluso, en ocasiones puede considerarse reconocido socialmente; pero conducir bajo los efectos del alcohol supone un grave problema para la seguridad vial, que ha ocasionado que la mayoría de los países hayan establecido, en sus respectivas legislaciones, unos niveles de alcohol en sangre que no deben sobrepasarse cuando se conduce. No obstante, muchos conductores hacen caso omiso de estos niveles permitidos y, de hecho, el consumo de alcohol es una de las circunstancias que más influyen en los accidentes de tráfico. Durante el 2010 el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla firma un convenio de colaboración con el Gobierno de Cantabria y la Dirección General de tráfico para analizar las alcoholemias en esta comunidad.

**Objetivos:** Analizar los resultados obtenidos en las muestras recibidas durante el periodo de un año entre 2010 y 2011. Se consideran los siguientes parámetros: sexo, edad, fecha, concentración de etanol, relación con drogas de abuso y accidentes.

**Material y métodos:** Se reciben un total de 56 muestras de sangre acompañadas de su formulario en el que incluyen los datos personales y todos los requisitos de la cadena de custodia exigida por el poder judicial. La determinación de etanol en sangre se realiza mediante la técnica de cromatografía de gases, con detector de ionización de llama (FID), de la fracción de vapor en equilibrio con la sangre (espacio en cabeza). La determinación de drogas de abuso consiste en un screening preliminar de drogas de abuso mediante enzimoinmunoensayo (CEDIA).

**Resultados:** De los 56 conductores analizados un 59% proceden de Santander, un 30% de Torrelavega y un 5% de poblaciones más pequeñas. Del total de muestras un 84% de ellas supera el límite permitido por la DGT de 0,5 g/L, solo en un 7% de los casos la alcoholemia era superior a 2,5 g/L y únicamente 2 muestras dieron 0,0 g/L. Los rangos de valores que se obtienen son: < 0,30 g/L (7%), 0,31-0,50 g/L (9%), 0,51-0,80 g/L (11%), 0,81-1,50 g/L (27%), 1,51-2,50 g/L (39%), > 2,50 g/L (7%), siendo el promedio total de 1,31 g/L. Se observan grandes diferencias cuando se considera el sexo, ya que el 86% de los analizados eran hombres y solo el 14% eran mujeres, aunque no hay variación significativa en los resultados. El rango de edades está más repartido: < 30 (9%), 31-40 (15%), 41-50 (19%), > 50 (13%), aunque hay una gran diferencia si observamos a los individuos menores de 40 años en el que el 75% de los controles se realizan en fin de semana frente a los individuos mayores de 40 años en los que esa cifra solo es del 56%. De las alcoholemias realizadas en Santander, un total de 7 muestras (12,5%) dieron también positivo en alguna droga de abuso y 4 muestras (7%) estaban implicadas en un accidente de tráfico.

**Conclusiones:** La DGT ha demostrado un buen criterio (84% positivos) a la hora de seleccionar muestras de conductores para analizar las alcoholemias en la Comunidad de Cantabria.

## 0753. EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE MEDIDA UPLC-ACQUITY TQD® (WATERS CROMATOGRAFÍA) PARA LA MEDICIÓN SIMULTÁNEA DE LA CONCENTRACIÓN DE CICLOSPORINA A, EVEROLIMUS, SIROLIMUS Y TACROLIMUS EN LA SANGRE

R.F. Rigo Bonnin, S. Corral Comesaña, A. Padró Miquel, D. Dot Bach y P. Alía Ramos

Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

**Introducción:** El UPLC-Acquity TQD® (Waters) es un sistema de medida que utiliza la cromatografía líquida de alta y rápida eficacia (UPLC) acoplada a espectrometría de masas en tandem (MS/MS). Este permite medir, simultáneamente y en una misma muestra de sangre, la concentración de los inmunosupresores: ciclosporina A (CsA), everolimus (EVR), sirolimus (SRL) y tacrolimus (TAC).

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es evaluar diversas características metrológicas del sistema de medida UPLC-Acquity TQD® para dichas magnitudes.

**Material y métodos:** Se emplea un UPLC Acquity® con una columna MassTrak® TDM C18 2,1 × 10 mm (Waters). La fase móvil está compuesta por dos soluciones de acetato de amonio 2 mM y ácido fórmico 0,1% (v/v), una en agua y otra en metanol, utilizando una elución en gradiente. Como sistema de detección se utiliza un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo TQD®. Se emplea la ionización mediante electrospray en modo positivo y se trabaja en la modalidad MRM. Las transiciones m/z de los inmunosupresores y estándares internos (IS) son: 1.219,8 > 1.202,5 para CsA, 1.231,8 > 1.214,5 para [D<sub>12</sub>]-CsA (IS de CsA), 975,6 > 908,4 para EVR, 931,6 > 864,3 para SRL, 981,6 > 914,4 para [<sup>13</sup>C<sub>2</sub>D<sub>4</sub>]-EVR (IS del EVR y SRL), 821,5 > 768,4 para TAC y 809,6 > 756,4 para ascomicina (IS del TAC). Todos los especímenes son tratados previamente mediante una precipitación de proteínas con una disolución de ZnSO<sub>4</sub> 0,1 M. Los tiempos de retención son 0,92 s para TAC y ascomicina, 0,94 s para EVR, SRL y [<sup>13</sup>C<sub>2</sub>D<sub>4</sub>]-EVR, y 1,02 s para CsA y [D<sub>12</sub>]-CsA. Para estimar la imprecisión interdiaria (CV) y el sesgo relativo (d<sub>r</sub>), se procesan tres materiales de control de matriz sanguínea Mass Trak immuno-suppressants XE RUO® durante 20 días. Se calcula el d<sub>r</sub> utilizando como valor convencional ( $\mu_A$ ) el asignado mediante UPLC-MS/MS. Para estudiar el error de medida relativo (Em<sub>r</sub>) se emplean tres materiales de control de matriz sanguínea del programa IPTS (UK-NEQAS). Se emplea como valor convencional ( $\mu_B$ ) el asignado mediante gravimetría. Para estimar los límites de detección (L<sub>D</sub>) y cuantificación (L<sub>Q</sub>) se procesa, durante 14 días, una mezcla de muestras de sangre de pacientes a los que no se ha administrado ninguno de los inmunosupresores.

**Resultados:** Los CV, d<sub>r</sub>, Em<sub>r</sub>, L<sub>D</sub> y L<sub>Q</sub> obtenidos se muestran en la tabla.

Magnitud	CV (%)	Media (μg/L)	d <sub>r</sub> (%)	μ <sub>A</sub> (μg/L)	Em <sub>r</sub> (%)	μ <sub>B</sub> (μg/L)	L <sub>D</sub> (μg/L)	L <sub>Q</sub> (μg/L)
San-Ciclosporina; c.masa	3,6	158	-1,9	161	-10,5	40	7,2	17,1
	4	433	0,9	429	10,3	150		
	7,2	973	1,8	956	7,4	500		
San-Everolimus; c.masa	9,1	2,2	0	2,2	10	2	0,4	0,9
	7,4	9,1	-1,1	9,2	-2	5		
	10,1	26	1,2	25,7	11,3	8		
San-Sirolimus; c.masa	9,8	2,3	0	2,3	-5	4	0,6	1,6
	7,9	8,4	0	8,4	-3,3	6		
	10,7	23,3	1,7	22,9	-2	10		
San-Tacrolimus; c.masa	7	2,2	-4,3	2,3	4,2	2	0,3	0,7
	5	9	-1,1	9,1	6,7	8		
	7,2	24,8	1,2	24,5	6,4	14		

**Conclusiones:** El sistema de medida evaluado cumple los requisitos metroológicos establecidos en nuestro laboratorio y, dada su practicabilidad, puede ser incorporado como un sistema sencillo, rápido y económico para la medición simultánea de la concentración de estos inmunosupresores.

#### 0754. ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD DE LOS VALORES MEDIDOS DE LA CONCENTRACIÓN DE CICLOSPORINA A, EVEROLIMUS, SIROLIMUS Y TACROLIMUS EN LA SANGRE ENTRE UPLC-MS/MS E INMUNOANÁLISIS

R.F. Rigo Bonnin, S. Corral Comesaña, A. Padró Miquel, D. Dot Bach y P. Alía Ramos

*Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.*

**Introducción:** El sistema de medida UPLC-Acquity TQD® (UPLC-TQD) de Waters Cromatografía utiliza como principio de medida la cromatografía líquida de alta y rápida eficacia (UPLC) acoplada a la espectrometría de masas en tandem (MS/MS). Este sistema permite medir, simultáneamente y en una misma muestra de sangre, la concentración de cuatro inmunosupresores empleados en el tratamiento de los pacientes trasplantados: ciclosporina A (CsA), everolimus (EVR), sirolimus (SRL) y tacrolimus (TAC).

**Objetivos:** El objetivo de este trabajo es estudiar la intercambiabilidad de los valores medidos de las magnitudes citadas anteriormente entre el sistema de medida UPLC-TQD y los sistemas empleados habitualmente en nuestro laboratorio.

**Material y métodos:** Se emplea un UPLC Acquity® con una columna MassTrak® TDM C18 2,1 × 10 mm (Waters). Como sistema de detección se utiliza un espectrómetro de masas de triple cuádrupolo TQD® empleando la ionización mediante electrospray en modo positivo y trabajando en la modalidad MRM. Las transiciones m/z de los inmunosupresores y estándares internos (IS) son: 1.219,8 > 1.202,5 para CsA, 1.231,8 > 1.214,5 para [D<sub>12</sub>]-CsA (IS de la CsA), 975,6 > 908,4 para EVR, 931,6 > 864,3 para SRL, 981,6 > 914,4 para [<sup>13</sup>C<sub>2</sub>D<sub>4</sub>]-EVR (IS del EVR y SRL), 821,5 > 768,4 para TAC y 809,6 > 756,4 para ascomicina (IS del TAC). Los sistemas de medida empleados habitualmente en nuestro laboratorio basados en técnicas de inmunoanálisis son: EMIT® 2000 Cyclosporin (Siemens Healthcare Diagnostics) adaptado al analizador Cobas Mira® (Roche Diagnostics) para CsA, Innofluor Certican® (Serodyn Inc.) adaptado al analizador TDx FLx® (Abbott Científica) para EVR y el analizador Architect i1000® (Abbott Científica) para SRL y TAC. Para el estudio de la intercambiabilidad se procesan, durante 20 días, tanto en el UPLC-TQD como en los correspondientes sistemas de medida habituales: 78, 73, 62 y 99 muestras de sangre de pacientes trasplantados para CsA, EVR, SRL y TAC, respectivamente. Previa eliminación de valores aberrantes mediante las pruebas paramétricas de Grubbs y Bland-Altman, se lleva a cabo una regresión lineal no paramétrica de Passing-Bablok utilizando el programa estadístico MedCalc® versión 11.5.1.

**Resultados:** Se obtienen las ecuaciones de regresión lineal (y = a+bx) siguientes, siendo y el sistema de medida UPLC-TQD, x el sistema de medida empleado habitualmente en nuestro laboratorio, y los parámetros a (ordenada en el origen) y b (pendiente) con sus correspondientes intervalos de confianza empleando un nivel de significación estadística de 0,05 (IC95%) (tabla).

Magnitud	a (IC95%)	b (IC95%)
San-Ciclosporina; c.masa	-8,84 (-15,7-5,61)	1,26 (1,19-1,36)
San-Everolimus; c.masa	0,31 (-0,40-0,78)	0,87 (0,75-1,00)
San-Sirolimus; c.masa	0,48 (-0,35-1,02)	1,07 (0,98-1,21)
San-Tacrolimus; c.masa	0,2073 (-0,04-0,39)	1,11 (1,07-1,15)

**Conclusiones:** Se observa que existe un sesgo proporcional entre los valores medidos mediante el UPLC-TQD y los utilizados habitualmente en nuestro laboratorio para la concentración de ciclosporina y tacrolimus. Por otro lado, los valores medidos para la concentración de everolimus y sirolimus son intercambiables.

#### 0755. COMPARACIÓN DE MÉTODOS INMUNOENZIMÁTICOS PARA LA MONITORIZACIÓN DE TACROLIMUS

E. García Moreno, E. Puga Villaverde, M.J. Extremera García, S. García Muñoz y M. Grau Gálvez

*C.H. Torrecárdenas. Almería. España.*

**Introducción:** La monitorización farmacológica es necesaria para alcanzar de forma individualizada, una respuesta farmacoterapéutica eficaz y segura. El tacrolimus es un antibiótico macrólido producido por el hongo *Streptomyces tsukubensis*, presenta actividad inmunosupresora inhibe la producción de interleucina-2 (IL-2) e interferón-γ (IFN-γ) y la activación de linfocitos T citotóxicos. Es eficaz en la profilaxis del rechazo de órganos, en pacientes con trasplantes de hígado, riñón, corazón y médula ósea. Tras una dosis oral presenta niveles plasmáticos máximos en 1-4 horas. Se distribuye en plasma unido a proteínas y en la sangre se concentra en los hematíes.

**Objetivos:** Comparar los niveles de tacrolimus en sangre total, mediante un enzimoinmunoanálisis de micropartículas (MEIA) y un inmunoensayo enzimático homogéneo mediante analizadores y procedimientos diferentes.

**Material y métodos:** Se han analizado 39 muestras, sangre total en EDTA, de pacientes sometidos a un tratamiento de tacrolimus, utilizando los analizadores IMx (Abbott®) y VivaE (Siemens®). La técnica MEIA en un analizador IMx (Abbott®), se basa en la técnica de sustrato enzimático fluorescente y las micropartículas recubiertas de anticuerpos. El tacrolimus y el conjugado compiten por ocupar los sitios de unión a las micropartículas formando complejos anticuerpo-antígeno y anticuerpo-antígeno-fosfatasa alcalina. La muestra necesita un pretratamiento manual en el que se extrae el tacrolimus de los hematíes con un reactivo de precipitación, se centrifuga y el sobrenadante es lo que utilizamos. El sustrato fluorescente se mide con el sistema óptico MEIA. La técnica de inmunoensayo enzimático homogéneo se realiza en analizador VivaE (Siemens®), se basa en la competencia por los sitios de unión del anticuerpo de tacrolimus. El tacrolimus de la muestra compite con el del reactivo que lleva marcada una enzima, esta enzima no unida genera un cambio cinético de absorbancia que se mide espectrofotométricamente. Es necesario un pretratamiento de las muestras, controles y calibradores, donde se centrifugan y se obtiene el sobrenadante. El análisis estadístico mediante el método de Bland-Altman, programa epidat, evalúa la concordancia entre dos métodos de medida. Es una representación gráfica, la linea vertical es la diferencia del valor de concentración VivaE-IMx y la linea horizontal es la media de cada pareja de valores y mediante la distribución de puntos establecemos el tipo de error sistemático, proporcional, etc.

**Resultados:** De las 39 muestras procesadas obtenemos: Error sistemático (media de diferencias pareadas): 1,50 (IC95%: 1,0059-1,9992); el límite de concordancia inferior (media-DE) = -0,03; y el límite de concordancia superior (media +DE) = 3,03. El método VivaE da una mayor concentración que el IMx. Obtenemos un error

proporcional, dependiente de la concentración, para concentraciones inferiores a 6 ng/ml el método VivaE da mayor concentración que el IMX y para concentraciones superiores a 8 ng/ml la diferencia es menor.

**Conclusiones:** El método VivaE obtiene una mayor concentración de tacrolimus que el IMX de forma aleatoria entre los niveles (6-8 ng/ml). Los inmunoensayos no son específicos debido a reacciones cruzadas, metabolitos específicos de cada ensayo, que aumentan o disminuyen dicha concentración. Se recomienda usar el mismo método para poder llevar el seguimiento de estos pacientes.

#### 0756. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE DROGAS DE ABUSO EN ORINA EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS

J.L. Cid Espuny, J.F. Muria Bailach, A.M. Jardí Baiges, I. Fort Gallifa, E. Picó Plana y J. Grande Armas

*Hospital Verge de la Cinta. Tortosa. Tarragona. España.*

**Introducción:** El Servicio de Urgencias solicita test de drogas de abuso en orina (DAU) a pacientes que presentan alguno de estos síntomas: Pacientes en coma, personas con alteración de la conducta, enfermos cuyos síntomas no se corresponden con el resultado de la exploración y en pacientes jóvenes con taquicardias y arritmias cardíacas. El objetivo del presente estudio observacional es hacer una valoración de los resultados de los Test de DAU durante los últimos años.

**Material y métodos:** En el laboratorio de Urgencias se analizan 3143 orinas durante 7 años (2004-2010) procedentes principalmente del Servicio de Urgencias del Hospital. La distribución por sexos es la siguiente: M 1.890 (60,13%) y F 1.253 (39,87%). Las medianas de edad del estudio son las siguientes: global 33,40a (0-69a), M 32,10a (2-69a) y F 33,50a (0-61a). El método utilizado es el Triage 8 de Biosite. Es un método inmunocromatográfico que analiza las siguientes drogas con sus "cut-off": metadona (300 ng/ml), opiáceos (300 ng/ml), cocaína y metabolitos (300 ng/ml), cannabis (50 ng/ml), anfetaminas/metanfetaminas (1.000 ng/ml), benzodiazepinas (300 ng/ml), barbitúricos (300 ng/ml); antidepresivos tricíclicos (300 ng/ml). El resultado que nos da el test siempre es cualitativo, indicando la presencia o ausencia de la droga y/o sus metabolitos. La técnica tiene unas limitaciones, tales como la presencia de falsos positivos debidos a grupos de sustancias estructuralmente similares a las que estamos estudiando. Si fuera necesario habría que confirmar el resultado positivo de una determinada droga. El método de referencia es la cromatografía de gases unida a la espectrofotometría de masas.

**Resultados:** De las 3.143 orinas analizadas, 2.011 (63,98%) han sido positivas y 1.132 (36,02%) han sido negativas. De las positivas, 1.208 (60,07%) han sido positivas a una sola droga, 531 (26,40%) positivas a dos drogas y 272 (13,53%) positivas a tres o más drogas. Si estratificamos los resultados positivos por grupos de edad nos dan los siguientes datos: 0-15a (2,11%), 16-30a (53,32%), 31-45a (32,73%), 46-60a (8,05%), > 60a (3,79%). El análisis estratificado de los resultados positivos es el siguiente: benzodiazepinas: 0-15a (0,68%), 16-30a (37,18%), 31-45a (43,12%), 46-60a (12,23%), > 60a (6,79%). Cocaína y metabolitos: 0-15a (1,22%), 16-30a (66,39%), 31-45a (30,76%), 46-60a (1,36%), > 60a (0,27%). Tetrahidrocannabinol: 0-15a (6,34%), 16-30a (70,96%), 31-45a (19,46%), 46-60a (2,36%), > 60a (0,88%). Opiáceos: 0-15a (0,69%), 16-30a (47,93%), 31-45a (26,21%), 46-60a (17,58%), > 60a (7,59%). Anfetaminas/metanfetaminas: 0-15a (2,78%), 16-30a (88,88%), 31-45a (4,63%), 46-60a (2,78%), > 60a (0,93%). Metadona: 0-15a (0%), 16-30a (12,34%), 31-45a (80,25%), 46-60a (4,94%), > 60a (2,47%). Antidepresivos tricíclicos: 0-15a (0%), 16-30a (9,33%), 31-45a (41,33%), 46-60a (36,00%), > 60a (13,34%). Barbitúricos: 0-15a (0%), 16-30a (35,29%), 31-45a (38,24%), 46-60a (20,59%), > 60a (5,88%).

**Conclusiones:** En primer lugar hay que comentar el alto Nº de resultados positivos (63,98%), lo que nos indica el buen criterio de los clínicos en su solicitud. A continuación observamos que el mayor Nº de positivos está comprendido en las franjas de edad de 16-30a y 31-45a. La estratificación por tóxicos y grupos de edad nos da las siguientes observaciones: Las benzodiazepinas, drogas que más se detectan, tienen los % positivos más altos en las franjas de 16-30a y 31-45a. La franja de edad de 16-30a es la que presenta más positividad para el Cannabis, siendo la droga que más se detecta en el estrato de 0-15a. Los grupos de opiáceos, cocaína y anfetaminas/metanfetaminas presentan las positividades más altas en el estrato de 16-30a.

#### 0757. DROGAS DE ABUSO DETECTADAS EN PACIENTES DEL SERVICIO DE URGENCIAS DEL COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA-CENTRO-A (CHNA-A)

P. Zugarramurdi Solans, A. Grijalba Uche, M.D. García San Martín, M. Romero Glaria, C. Armendáriz Brugos y A. Velasco Marchena

*Complejo Hospitalario Navarra-Centro A. Pamplona. España.*

**Introducción:** En los últimos años el consumo de drogas se ha incrementado en Navarra y como consecuencia el número de urgencias atendidas en el ámbito hospitalario por sobredosis o reacción adversa.

**Objetivos:** Evaluar el consumo de drogas de abuso en la Comunidad de Navarra, con los datos obtenidos en las analíticas toxicológicas procesadas en Laboratorios de Urgencias del CHNA.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo del consumo de drogas de abuso en orina en Navarra durante el año 2009. Las analíticas se valoraron por inmunoensayo competitivo y se leyeron en el analizador Triage Meter Pro (Biosite).

**Resultados:** Se analizaron 1.274 muestras de orina (63% varones y 37% mujeres), de ellas 718 (62,5%) resultaron positivas y se distribuyeron: 619 (79%) benzodiazepinas, 279 (35,5%) cannabinoides, 154 (20%) productos metabólicos de cocaína, 92 (12%) opiáceos, 76 (10%) anfetaminas, 53 (7%) metadona y 19 (2,5%) para barbituratos. La positividad según rango de edad correspondió a 26-36 años seguido de 21-25 años y según número de drogas consumidas fue 511 (65%), 186 (24%), 63 (8%) y 25 (3%) para 1, 2, 3 y 4 o más drogas, respectivamente.

**Conclusiones:** Más de 60% de las muestras resultaron positivas para alguna de las drogas estudiadas. Mayor consumo se centró en el sexo masculino entre 26-30 años. Mayor frecuencia de positividad (orden creciente) se encontró en benzodiazepinas, cannabinoides y productos metabólicos de cocaína. Las asociaciones más frecuentes resultaron benzodiazepinas-cannabinoides y benzodiazepinas-productos metabólicos de cocaína.

#### 0758. INTOXICACIÓN POR ETILENGLICOL: A PROPÓSITO DE UN CASO

J.L. Fernández de Liger Serrano, M.A. Castaño López e I. Vázquez Rico

*Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.*

**Introducción:** El etilenglicol es un compuesto químico que forma parte de numerosos productos químicos. La intoxicación por etilenglicol es poco frecuente, pudiendo producir acidosis metabólica, insuficiencia renal y muerte. La intoxicación puede ser accidental o deliberada por intento de suicidio o como sustituto del alcohol. Su diagnóstico puede ser problemático por la ausencia de información de ingesta, especialmente en pacientes gravemente enfermos, con alteración del estado mental y que niegan ese consumo. Presentamos un caso de una intoxicación por etilenglicol.

**Caso clínico:** Varón de 63 años con disartria, inestabilidad, comportamiento inadecuado, respiración de Kussmaul y relajación de

esfínteres. Fue atendido inicialmente por el DCCU y siendo trasladado al servicio de urgencias del hospital. Donde llega con midriasis arreactiva y Glasgow 6/15. Ingresado en observación y posteriormente en UCI. Se solicita analítica, TAC craneal, ecocardiografía y estudio del líquido cefalorraquídeo. Presentó ecocardiografía, TAC y líquido cefalorraquídeo normales. La analítica mostraba función renal normal, acidosis metabólica persistente con anión gap elevado, ácido láctico elevado. Ante estos hallazgos se sospechó de intoxicación por etilenglicol y se solicitó etilenglicol en sangre y en orina. Ante esta sospecha el laboratorio solicita una muestra de orina para estudio de cristaluria. Observándose cristales de oxalato cálcico monohidratado característicos. El diagnóstico definitivo fue coma secundario a intoxicación por etilenglicol. Finalmente se reciben los valores de etilenglicol que confirmaron el diagnóstico. Niveles de etilenglicol en sangre: 1.573 mg/l. Niveles de etilenglicol en orina: 2.054 mg/l. Durante el ingreso permanece estable con empeoramiento de la función renal (creatinina 2,27 mg/dl, urea 74 mg/dl). Se requiere tratamiento antihipertensivo para el control de la tensión arterial.

**Discusión:** La intoxicación por etilenglicol es poco frecuente. Dosis de 50-100 ml de etilenglicol son tóxicas y por encima de los 100 ml son potencialmente mortales. Al principio de la ingesta se produce una fase de euforia inicial, como en la intoxicación etílica. Posteriormente, produce náuseas, vómitos, depresión del SNC y edema cerebral. Desde el inicio de los síntomas es posible encontrar acidosis metabólica, aumento del anión gap, aumento del lactato, hipocalcemia, y en ocasiones, hipopotasemia. Entre las 12-48 horas aparecen fallos en el sistema circulatorio y respiratorio, taquicardia, taquipnea, cianosis, hipertensión arterial, edema agudo de pulmón cardiogénico y no cardiogénico, arritmias y muerte si no es tratada. Entre las 24-72 horas aparece insuficiencia renal secundaria a necrosis tubular, edema renal y depósitos de cristales de oxalato cálcico. El diagnóstico debe sospecharse cuando aparece acidosis metabólica con aumento del hiato aniónico y osmolar, acompañado de los síntomas comentados anteriormente. Los cristales de oxalato cálcico monohidratado se presentan hasta en el 50% de los pacientes. Estos cristales presentan alta birrefringencia y formas características. Pueden aparecer hasta 40 horas después de la ingestión, en ausencia de insuficiencia renal y hasta 4 días con insuficiencia renal. Aunque la ausencia de cristales no excluye la intoxicación, ya que su aparición puede ser tardía. Creemos que la búsqueda de estos cristales es importante porque permite el diagnóstico y la instauración del tratamiento precoz, evitando la aparición de complicaciones mayores.

#### 0759. EVALUACIÓN DE UN INMUNOENSAYO PARA LA MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS

F. Llinares Tello, J.M. Senabre Gallego, A. Balbuena Segura, G. Santos Soler, J. Molina García y J. Rosas Gómez de Salazar

Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante. España.

**Introducción:** Infliximab (anticuerpo monoclonal químérico) y adalimumab (anticuerpo monoclonal humano) son dos de los fármacos biológicos inmunomoduladores más comúnmente empleados en el tratamiento de enfermedades reumáticas inflamatorias por su acción anti-TNF $\alpha$ . Sin embargo, ambos fármacos pueden provocar una respuesta inmune en el paciente tratado, con la aparición de anticuerpos que reducen e incluso anulan por completo la eficacia del tratamiento (Radstake et al. Ann Rheum Dis. 2009;68:1739-45; Pascual-Salcedo et al. Rheumatology 2011). Recientemente se han comercializado 4 inmunoensayos ELISA para la determinación de concentraciones séricas de infliximab y adalimumab libres, así como de anticuerpos específicos contra estos dos fármacos.

**Objetivos:** Evaluar la practicabilidad analítica y utilidad clínica de estos nuevos enzimoinmunoensayos.

**Material y métodos:** Los inmunoensayos consisten en un ELISA tipo sandwich (Promonitor $^{\circledR}$ ). En los ensayos de determinación de niveles de fármaco libre, la placa se recubre con TNF $\alpha$  inmovilizado mediante un anticuerpo monoclonal, y en los ensayos de cuantificación de anticuerpo anti-fármaco son estándares del fármaco los que se inmovilizan en los pocos. Del suero de cada paciente se practican 5 diluciones con el fin de garantizar lecturas en el intervalo lineal de la curva. La detección se realizó mediante un anticuerpo monoclonal biotinilado que se revela dando lugar a una reacción colorimétrica. Para el estudio de cuantificación se emplea una curva patrón formada por 10 diluciones, ajustando concentraciones y absorbancias mediante un modelo de regresión no lineal con el programa Sigma Plot $^{\circledR}$ . Su aplicación clínica se valoró analizando 52 niveles venenosos procedentes de 52 pacientes con enfermedades reumáticas tratados con infliximab (n = 22) o adalimumab (n = 30) durante un mínimo de seis meses.

**Resultados:** La evaluación del método analítico mostró un coeficiente de variación interdia que osciló del 6,9% al 11,7% y una linealidad media del 85%. Se detectaron anticuerpos anti-infliximab en 4 pacientes (18%) y anticuerpos anti-adalimumab también en 4 pacientes (13%). En ellos, la concentración sérica media de infliximab o adalimumab fue significativamente menor a la alcanzada en los pacientes sin anticuerpos anti-fármaco (0,3 mg/L frente a 21,7 mg/L para infliximab; < 0,002 mg/L frente a 6,6 mg/L para adalimumab), y se relacionan con una disminución de la eficacia del tratamiento.

**Conclusiones:** El ensayo evaluado presenta criterios de precisión, linealidad y reproducibilidad aceptables. La cuantificación de niveles séricos de infliximab y adalimumab, así como la determinación de anticuerpos anti-infliximab o anti-adalimumab, se presenta como un test válido para la monitorización de pacientes en tratamiento con estos fármacos. Aporta una información objetiva relevante en la toma de decisiones clínicas, que contribuye a optimizar la individualización posológica de estos medicamentos.

#### 0760. MONITORIZACIÓN DE LITIO EN EL LABORATORIO. ESTUDIO RETROSPPECTIVO EN LA POBLACIÓN DEL ÁREA DEL HOSPITAL MARINA BAIXA

A.I. Balbuena Segura, R. Clarí Mompó, F. Llinares Tello, M.V. Almenar Bonet, M.E. Torregrosa Quesada y J. Molina García

Hospital Marina Baixa. Alicante. España.

**Introducción:** El litio es utilizado en la actualidad en el tratamiento del trastorno bipolar. Es el tratamiento más específico para esta patología y posee un margen terapéutico muy estrecho, de 0,6 a 1,2 mmol/L. Niveles por encima de 1,5 mmol/L indican un riesgo significativo de intoxicación. Por este motivo, para una terapéutica adecuada, es imprescindible su monitorización.

**Objetivos:** Evaluar todas las determinaciones de litio realizadas en nuestro laboratorio durante el año 2010, así como determinar cuántas se encuentran dentro del margen terapéutico y cuántas se encuentran fuera de este, especialmente en qué proporción presentan niveles potencialmente tóxicos.

**Material y métodos:** Estudiamos retrospectivamente todas las determinaciones de niveles de litio en sangre realizadas durante el año 2010. La determinación de Litio se realizó mediante un método espectrofotométrico en un analizador UniCel $^{\circledR}$ DxC (Beckman Coulter).

**Resultados:** En el año 2010 se realizaron un total de 496 determinaciones correspondientes a 234 pacientes. De todas estas, 264 (53,2%) corresponden a mujeres y 232 (46,8%) a hombres. La edad media de los pacientes fue de 52 años. Respecto a los niveles de litio, 250 determinaciones (el 50,4%) se encuentran dentro del rango terapéutico (0,6-1,2 mmol/L), 234 (el 47,2%) presentan valores inferiores a 0,6 mmol/L y 12 (el 2,4%) presentan valores superiores a 1,2 mmol/L. En este último grupo, los valores de litio obtenidos oscilan entre 1,23 y 2,37 mmol/L, presentando el 50% valores por encima

de 1,5 mmol/L. En cuanto a la distribución por sexos de los niveles de litemia, las mujeres representan el 52,1% de las determinaciones inferiores a 0,6 mmol/L, el 52,8% de las de 0,6 a 1,2 mmol/L y el 83,3% de las que presentan niveles superiores a 1,2 mmol/L.

**Conclusiones:** Las determinaciones con niveles de litio superiores a 1,2 mmol/L constituyen el 2,4% del total (1,2% las superiores a 1,5 mmol/L). La mayoría de las determinaciones, un 97,6%, presentan niveles de litio por debajo de 1,2 mmol/L, si bien cabe destacar que de estas, la proporción de las que se encuentran dentro del rango terapéutico supera solo ligeramente a las que presentan niveles insuficientes, un 50,4% frente a un 47,2%, lo que indica un alto grado de infradosificación. Esto puede ser debido tanto a un incumplimiento terapéutico por parte de los pacientes como a que estén recibiendo una dosis insuficiente. Aunque no existen diferencias significativas en cuanto al sexo en el total de determinaciones realizadas, destaca un porcentaje muy elevado de mujeres en el grupo que presenta niveles de litio por encima de 1,2 mmol/L.

#### 0761. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN UN PROGRAMA DE CONTROL DE CALIDAD EXTERNO DE ANTIRRETRÓVIRALES PARA LA MONITORIZACIÓN DE SUS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS

G.A. Macz Pop, S. Cabrera Figueroa, M.P. Valverde Merino, D. Sánchez Nieto y A. Domínguez-Gil Hurlé

Hospital Universitario de Salamanca. España.

**Introducción:** La gran variabilidad interindividual descrita en el grado de exposición de los pacientes con VIH a la terapia antirretroviral, hace preciso la individualización de los tratamientos a través de la monitorización terapéutica de fármacos (TDM). En nuestro caso, el análisis cuali-cuantitativo de las muestras de sangre se realiza utilizando una técnica de cromatografía líquida de alta eficiencia con detección ultravioleta (HPLC-UV). Dado que todas las técnicas deben estar debidamente validadas, dicha validación se ha realizado internamente (según las normas de la FDA) y externamente, por medio de un programa de control de calidad externo interlaboratorios realizado en Holanda (KKGT).

**Objetivos:** Evaluar durante 3 años, los resultados obtenidos por nuestro laboratorio en el análisis cuali-cuantitativo de antirretrovirales a través del control de calidad externo.

Tabla 1

Fármaco	2008	2009	2010
Indinavir	No otorgado	Aprobado	No otorgado
Amprenavir	No incluido	Aprobado	Aprobado
Atazanavir	No otorgado	Aprobado	Aprobado
Saquinavir	Aprobado	Aprobado	No otorgado
Ritonavir	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Lopinavir	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Efavirenz	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Nelfinavir	No otorgado	No otorgado	No incluido
Nevirapina	Aprobado	Aprobado	Aprobado
Darunavir	No incluido	No otorgado	Aprobado

Tabla 2

Año	Ronda	Niveles estudiados	Niveles aprobados	Porcentaje de asertividad
2008	R1	24	15	63
	R2	24	18	75
2009	R1	27	24	89
	R2	27	19	70
2010	R1	24	19	79
	R2	24	17	71

**Material y métodos:** Nuestro programa de TDM estudia permanentemente los siguientes medicamentos: indinavir, saquinavir, atazanavir, ritonavir, lopinavir, efavirenz y nevirapina. Recientemente, hemos incorporado amprenavir y darunavir, debido a la demanda de su uso en clínica. El laboratorio de KKGT envía dos rondas de muestras en el año. Cada ronda corresponde a tres niveles de concentración para cada antirretroviral monitorizado. Estas muestras se procesan siguiendo la metodología de un día habitual de trabajo. Los resultados obtenidos se informan siguiendo los criterios establecidos en una plantilla estándar. La certificación se realiza por fármaco, no por ronda. La validez del compuesto se logra con un resultado dentro del 80% y 120% del valor establecido. Además, se debe acertar un mínimo del 75% de los niveles estudiados anualmente. Para los fármacos que cumplen con los criterios de calidad, el programa otorga un certificado para el control terapéutico de los antirretrovirales. Este proceso otorga la validez de reportar las analíticas durante un año.

**Resultados:** En la tabla 1 se recoge la situación de cada fármaco en los años de estudio. En la tabla 2 se recogen el porcentaje de asertividad en cada ronda.

**Conclusiones:** En estos años de estudio, los fármacos que cada año han cumplido con los criterios establecidos para obtener el certificado de calidad son: amprenavir, ritonavir, lopinavir, efavirenz y nevirapina. La media del porcentaje de asertividad con el que trabajamos es del 75%. Es preciso continuar trabajando en la optimización de la técnica analítica utilizada, con objeto de poder obtener la aprobación de la totalidad de los antirretrovirales monitorizados por nuestro centro.

#### 0762. ADAPTACIÓN DE UN MÉTODO PARA CUANTIFICACIÓN DE METOTREXATO A BAJA CONCENTRACIÓN

N. del Amo del Arco<sup>a</sup>, M. Aoufi<sup>a</sup>, J. López Flores<sup>b</sup>, E. Marquez Lietor<sup>a</sup>, L. de Miguel Santos<sup>a</sup> y A.M. Ballesta Gimeno<sup>a</sup>

<sup>a</sup>BRSalud Infanta Sofía. Madrid. España. <sup>b</sup>Bruker Española. Madrid. España.

**Introducción:** El metotrexato, utilizado a altas dosis como antineoplásico, requiere una monitorización estrecha por los efectos tóxicos del mismo y necesidad de dosificación del fármaco de

rescate (ácido folínico). Nuestro método actual tiene un límite de cuantificación insuficiente (0,30 umol/L) para la correcta monitorización del fármaco y manejo del paciente.

**Objetivos:** Modificar el método actual para obtener una sensibilidad analítica acorde a las necesidades clínicas. Evaluar los parámetros analíticos del método.

**Material y métodos:** Se utiliza reactivo Emit Methotrexate Assay (Syvia-Siemens Healthcare Diagnostics) en un analizador Dimension EXL (Siemens Healthcare Diagnostics) partiendo de la aplicación original del fabricante. El método es un inmunoensayo enzimático homogéneo competitivo. Se modifican los parámetros del método, de forma que se incrementa la relación muestra/diluyente y el tiempo de lectura de la densidad óptica. Se realiza una nueva recta de calibración utilizando calibradores preparados por dilución de los originales con calibrador de concentración 0 umol/L y se evalúa el rango dinámico lineal. También se estudian exactitud, precisión y se determinan los límites de detección y cuantificación (tabla).

**Resultados:** Se observa que existe una buena correlación entre la señal y la concentración en el intervalo de (0,1-0,5) umol/L ( $y = 0,978x - 0,001$ ;  $r = 0,998$ ); se consigue un límite cuantificación de 0,1 umol/L con un error relativo aceptable a esa concentración. El control de calidad (Terapeutic Drug Monitoring-Siemens Healthcare Diagnostics) presenta un CV interdía de 2,96% (obtenido por el análisis repetido de control durante veinte días).

**Conclusiones:** Se decide implantar el método estudiado para monitorizar concentraciones inferiores a 0,5 umol/L, conservando el método original para concentraciones superiores. Para rangos inferiores a 0,1 umol/L el aporte de la señal de los blancos supone una contribución significativa a la señal del metotrexato, imposibilitando un límite cuantificación mejor. Se consigue el límite de cuantificación esperado dentro del rango lineal de trabajo cumpliendo con las recomendaciones para la monitorización del fármaco.

### 0763. DISCREPANCIAS EN LOS RESULTADOS DE DROGAS DE ABUSO

L. Labayen Legorburu, A.M. Velasco Marchena, C. Armendáriz Brugos, M.D. García San Martín, M. Romero Glaría, A. García Calvo, E. Fernández Vizán, M.T. Esarte San Martín y R.M. Cenoz Pérez

Complejo Hospitalario de Navarra A. Pamplona. España.

**Introducción:** Las drogas de abuso abarcan varios grupos de sustancias que poseen un efecto sobre el sistema nerviosos central que van desde depresores como diferentes tipos de opiáceos (morphina, heroína, metadona...), estimulantes como la cocaína y anfetaminas, hasta alucinógenos como las drogas de síntesis.

**Objetivos:** Confirmar resultados discrepantes en la determinación de drogas de abuso en orina por los dos métodos disponibles en nuestro hospital.

**Material y métodos:** En el laboratorio de urgencias se realiza un screening cualitativo que consiste en un inmunoensayo de fluorescencia competitiva (Biosite) y en el laboratorio de bioquímica el método utilizado para confirmarlas es un test de screening semi-quantitativo basado en la interacción cinética de micropartículas en solución (KIMS), medida a través de los cambios producidos en la transmisión de la luz en un Cobas Integra 800 (Roche). Los pun-

tos de corte utilizados por nuestro laboratorio para clasificar las muestras de orina como negativos o positivos para las diferentes drogas de abuso realizadas son: opiáceos: 300, cannabis: 50, anfetaminas: 1.000, cocaína: 300, benzodiazepinas: 100, barbitúricos: 200 y metadona: 300.

**Resultados:** Para confirmar los resultados decidimos enviar 36 muestras que resultaron discrepantes en un periodo de 5 meses, al Instituto de Salud Pública de nuestra comunidad que dispone del método de referencia: cromatografía de gases -espectrometría de masas. El estudio de las discrepancias obtenidas mostró la siguiente distribución: De las 36 muestras enviadas el 55% corresponden a la determinación de metadona correspondiendo todas ellas al gradiente próximo al punto de corte de decisión (300-400 ng/mL).

**Conclusiones:** El laboratorio ha realizado en los últimos 5 meses un total de aproximadamente 8.000 determinaciones de drogas de abuso, de las cuales estas 36 muestras discrepantes suponen menos del 5% de las muestras determinadas. Junto con el hecho de que la mayor parte corresponden a resultados que se encuentran próximos al punto de corte, consideramos que no es estadísticamente relevante en cuanto a la calidad de los resultados analíticos informados. No obstante, consideramos que debemos continuar con el estudio incluyendo mayor número de muestras e investigando las posibles causas.

### 0764. ESTUDIO DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ANTIPILEPTICOS DETERMINADAS EN LABORATORIOS DE URGENCIAS Y DE BIOQUÍMICA

A. Dayaldasani Khialani, M. Rodríguez Espinosa, R. Zambrana Moral, T. González-Granda García, S. Fernández Panque y V. Pérez Valero

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

**Introducción:** El objetivo del tratamiento óptimo antiepileptico es la prevención de crisis sin la producción de efectos secundarios. Los efectos tóxicos y terapéuticos se relacionan mejor con las concentraciones séricas que con la dosis administrada, que hace muy necesaria su monitorización. Los fármacos antiepilepticos clásicos carbamazepina (CRBM), fenitoína (PTN), fenobarbital (PHNO), y valproato (VALP) se utilizan ampliamente en el tratamiento de convulsiones parciales y tónico-clónicas, y tanto su estrecho margen terapéutico como su variabilidad farmacocinética hacen necesaria la monitorización de sus niveles plasmáticos.

**Objetivos:** Comparar las concentraciones séricas de antiepilepticos determinadas en el laboratorio de Urgencias, con las que se procesan de forma no urgente.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo sobre muestras recibidas en nuestro laboratorio entre septiembre 2010 y febrero 2011 a las que se les solicitó determinación de antiepilepticos. Los datos se obtuvieron del sistema de gestión de nuestro laboratorio (Servolab®). La cuantificación de estos 4 fármacos se ha realizado en los autoanalizadores de Siemens Healthcare Diagnostics, Dimension RxL® para los sueros procesados en Urgencias, y Dimension Vista, para los procesados de rutina. Los rangos terapéuticos son: CRBM 8-12 µg/mL (monoterapia), 4-8 µg/mL (multiterapia); PHNO 15-40 µg/mL; PTN 10-20 µg/mL; y VALP 50-100 µg/mL. Se compararon los resultados de urgencias y rutina mediante índice de concordancia kappa (concordancia pobre:  $\kappa < 0,4$ , moderada:  $\kappa 0,4-0,6$ , buena:  $\kappa 0,6-0,8$  y excelente:  $\kappa > 0,8$ ), y la odds ratio (OR) de tener un

#### Condiciones de reacción modificadas

Componente	Tiempo reacción (seg)	Volumen (uL)	Vol. diluyente (uL)	Lectura fotométrica (seg)
Reactivos 1	-57,6	180	0	(255-310)
Muestra	0	9	20	
Reactivos 2	220	180	20	

resultado patológico en urgencias frente a un resultado dentro de rango en rutina. El análisis de los datos se ha realizado mediante R v. 2.13.0 (2011).

**Resultados:** De las 1.673 peticiones, 1.080 (64,6%) se recibieron en el laboratorio de rutina, y 593 (35,4%) en urgencias. Se solicitaba determinación de un solo fármaco en 1.395 peticiones, a 2 o 3 fármacos en 257, y a los 4 fármacos en 17 peticiones. Del total, 724 (43,3%) peticiones se realizaron a mujeres y 949 (56,7%) a hombres. La edad media de los pacientes fue de 43,1 años (DE 22,22). Teniendo en cuenta el intervalo terapéutico para los diferentes fármacos, encontramos 987 determinaciones (49,3%) dentro de rango, 747 (37,3%) en niveles inferiores y 268 en niveles superiores (13,4%). Se encontraban fuera de rango 46,4% de los resultados de rutina y 57,6% de los de urgencias. A 1.084 (84,6%) pacientes se les solicitó una sola determinación en los 6 meses de estudio y a 13 (1,01%) le solicitaron una o más determinaciones mensuales. El índice de concordancia kappa entre los resultados de urgencias y rutina fue < 0,2 para todos los fármacos estudiados. La OR calculada fue de 1,26 para PTN, 2,16 para PHNO, 1,58 para VPA y 1,68 para CBZ.

**Conclusiones:** Hay mayor número de peticiones de concentraciones séricas de antiepilepticos en el laboratorio de rutina. A la mayoría de los pacientes se les realizó una sola determinación en 6 meses. Existe concordancia pobre entre los resultados obtenidos de urgencias y los de rutina. Se observa mayor probabilidad de tener un resultado fuera de rango terapéutico en urgencias.

#### 0765. EVALUACIÓN DE LA DEMANDA DE LAS SOLICITUDES DE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE DIGOXINA EN LABORATORIOS DE URGENCIAS Y BIOQUÍMICA

A. Dayaldasani Khialani, M. Rodríguez Espinosa, T. González-Granda García, J.F. Ruiz Escalera, P. Ocón Sánchez y V. Pérez Valero

*Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España.*

**Introducción:** La digoxina es un fármaco cardiotónico, con actividad inotrópico-positiva, y cronotrópico-negativa. Se utiliza fundamentalmente en el control de la frecuencia cardiaca en la fibrilación auricular y en el manejo de la insuficiencia cardiaca congestiva. En la práctica clínica la monitorización de sus niveles es esencial por su estrecho margen terapéutico, teniendo como indicaciones el diagnóstico de toxicidad, probable incumplimiento terapéutico, cambios en la terapia o enfermedades que alteren la farmacocinética como por ejemplo la instauración de tratamiento conjunto con otros fármacos, o la aparición de insuficiencia renal.

**Objetivos:** Comparar los resultados de las concentraciones séricas de digoxina procesadas en el Laboratorio de Urgencias, con las que se procesan de forma no urgente.

**Material y métodos:** Se ha realizado un estudio descriptivo sobre muestras recibidas en nuestro laboratorio entre septiembre 2010 y febrero 2011 y a las que se les solicitó la cuantificación de digoxina. Los datos se obtuvieron del Sistema de Gestión de nuestro laboratorio (Servolab®). Se midieron las concentraciones séricas de digoxina en suero utilizando los autoanalizadores de Siemens Healthcare Diagnostics, Dimension RxL® para los sueros procesados en Urgencias, y Dimension Vista para los sueros procesados de forma no urgente en el laboratorio de rutina. El rango terapéutico para la digoxina se ha considerado como 0,9-2,2 ng/ml. Se compararon los resultados de urgencias y rutina mediante el índice de concordancia kappa ( $\kappa$ ) de Cohen, (concordancia pobre:  $\kappa < 0,4$ , moderada:  $\kappa 0,4-0,6$ , buena:  $\kappa 0,6-0,8$  y excelente:  $\kappa > 0,8$ ), y la odds ratio (OR) de tener un resultado patológico en urgencias frente a un resultado dentro de rango en rutina. El análisis de los datos se ha realizado mediante R v. 2.13.0 (2011).

**Resultados:** De las 1.216 peticiones, 884 (72,7%) se recibieron en el laboratorio de urgencias, y 332 (27,3%) en el de rutina, 779

(64,1%) peticiones se realizaron a mujeres y 437 (35,9%) a hombres. La edad media de los pacientes fue de 71,2 años (DE 23,36). Teniendo en cuenta el intervalo terapéutico para la digoxina, encontramos 662 muestras (54,8%) dentro de rango, 281 (23,3%) en niveles inferiores y 265 en niveles superiores (21,9%). Se encontraban fuera de rango terapéutico un 33% de los resultados de rutina y un 50% de los de urgencias. A 773 (83,9%) pacientes se les solicitó una sola determinación en los 6 meses de estudio y a 9 (0,98%) le solicitaron una o más determinaciones mensuales. El índice de concordancia kappa entre los resultados de urgencias y los de rutina fue de 0,13. La OR calculada fue de 2.

**Conclusiones:** Observamos un mayor número de peticiones de niveles de digoxina en el laboratorio de urgencias, sobre todo a mujeres. A la mayoría de los pacientes se les realizó una sola determinación en 6 meses. Existe concordancia pobre entre los resultados obtenidos de urgencias y de rutina. Se observa mayor probabilidad de tener un resultado fuera de rango terapéutico en urgencias.

#### 0766. ACTIVIDAD ENZIMÁTICA TIOPURINA METILTRANSFERASA EN PACIENTES CANDIDATOS A TRATAMIENTO CON AZATIOPRINA

M. Martínez Bujidos, C. Carrascosa Lezcano, M. Turà Carbonell, O. Serentill Chaves, C. Martínez Brú y E. Zapico Muñiz

*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.*

**Introducción:** La azatioprina es un fármaco con actividad inmunosupresora indicado en el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Chron), de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, miastenia y otras), en algunos tipos de trasplantes (riñón, corazón e hígado) así como en la leucemia linfoblástica aguda autoinmune. La determinación de la actividad del enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) está indicada, previamente al inicio del tratamiento, en pacientes tributarios de administración de azatioprina, ya que permite identificar fenotipos de baja actividad de este enzima y que por tanto presentan mayor riesgo de mielotoxicidad.

**Objetivos:** Estimar el fenotipo y la influencia del sexo y la edad en la actividad TPMT en un grupo de pacientes con enfermedad inflamatoria de diversas etiologías.

**Material y métodos:** Se analizó la actividad TPMT en 46 pacientes (28 mujeres y 18 hombres, de edades comprendidas entre 25 y 89 años) en eritrocitos aislados de muestras de sangre anticoagulada con heparina de litio y obtenidas previamente al inicio del tratamiento con azatioprina. El 41% de los pacientes presentaban enfermedad inflamatoria intestinal, el 26% enfermedades reumatólogicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico...), el 22% miastenia y el 11% restante otras enfermedades. El ensayo enzimático se realizó en el lisado de los eritrocitos utilizando 6-mercaptopurina (6-MP) y S-adenosilmetionina (SAM) como susstratos. El producto de reacción, 6- metilmercaptopurina (6-MMP), se produce de manera directamente proporcional a la cantidad de enzima presente en la muestra y se cuantificó mediante un método de HPLC de fase reversa con detección ultravioleta. Los resultados se expresaron en nmol/L (U) de 6-MMP producido por mL de eritrocitos (U/mL). Se realizó el análisis descriptivo de los datos y se evaluó la influencia del sexo mediante un procedimiento estadístico de comparación de medias (test de student para muestras independientes) y la influencia de la edad mediante un análisis de regresión lineal. Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS 19.0 (IBM Corporation, Somers, NY).

**Resultados:** La distribución de la actividad TPMT en los pacientes estudiados fue la siguiente: el 2% de los pacientes presentaron actividad baja (< 5 U/mL), el 71% presentaron actividad intermedia (5-13,7 U/ml) y un 27% presentaron actividad alta (> 13,7 U/mL).

Los valores de la actividad TPMT siguieron una distribución normal ( $p = 0,174$ ;  $Z$  de Kolmogorov-Smirnov = 0,113) de media 12,36 U/mL y desviación estándar 4,13 U/mL. No hubo diferencias estadísticamente significativas según el sexo (12,43 U/ml en mujeres frente a 12,26 U/ml en hombres;  $p = 0,894$ ) ni de la edad  $R^2 = 0,042$ ;  $p = 0,169$ .

**Conclusiones:** Solo el 2% de los pacientes tiene actividad enzimática baja de TPMT. No existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de la actividad de TPMT en función del sexo, ni de la edad.

#### 0767. ESTUDIO DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LITIO DETERMINADAS EN LOS LABORATORIOS DE BIOQUÍMICA Y URGENCIAS

A. Dayaldasani Khialani, M. Rodríguez Espinosa, J.F. Ruiz Escalera, H. Lahlou Nabil, P. Ocon Sánchez y V. Pérez Valero

*Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España.*

**Introducción:** La instauración de una terapia farmacológica se suele realizar en base a un régimen de dosis establecido para obtener una máxima eficacia con una mínima toxicidad. Ciertos fármacos, sin embargo, requieren una monitorización de sus niveles para la individualización de su dosificación, sobre todo aquellos con estrecho margen terapéutico, como el litio, que es el fármaco utilizado con mayor asiduidad en el trastorno bipolar. Asimismo, la monitorización plasmática es una manera efectiva de valorar el cumplimiento terapéutico, cambios en la terapia o enfermedades que alteren la farmacocinética.

**Objetivos:** Comparar los resultados de las concentraciones séricas de litio procesadas en el Laboratorio de Urgencias, con las que se procesan de forma no urgente.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo sobre muestras recibidas en nuestro laboratorio entre septiembre 2010 y febrero 2011 y a las que se les solicitó la cuantificación de litio. Los datos se han obtenido del Sistema de Gestión de nuestro laboratorio (Servolab®). Se midieron las concentraciones séricas de litio en suero utilizando los autoanalizadores de Siemens Healthcare Diagnostics, Dimension RxL® para los sueros procesados en Urgencias, y Dimension Vista, para los sueros procesados de forma no urgente. El rango terapéutico para el litio se ha considerado como 0,6-1,2 ng/mL. Se compararon los resultados de urgencias y rutina mediante el índice de concordancia kappa ( $\kappa$ ) de Cohen, (concordancia pobre:  $\kappa < 0,4$ , moderada:  $\kappa 0,4-0,6$ , buena:  $\kappa 0,6-0,8$  y excelente:  $\kappa > 0,8$ ), y la odds ratio (OR) de tener un resultado patológico en urgencias frente a un resultado dentro de rango en rutina. El análisis de los datos se ha realizado mediante R v. 2.13.0 (2011).

**Resultados:** De las 305 peticiones, 22 (7,2%) se recibieron en el laboratorio de urgencias, y 283 (92,8%) al de rutina, 148 (48,5%) peticiones se realizaron a mujeres y 157 (51,5%) a hombres. La edad media de los pacientes fue de 50,5 años (DE 14,10). Teniendo en cuenta el intervalo terapéutico para la litio, encontramos 169 muestras (56,2%) dentro de rango, 118 (39,2%) en niveles inferiores y 14 en niveles superiores (4,7%). Se encontraban fuera de rango terapéutico un 43% de los resultados de rutina y un 68% de los de urgencias. A 215 (83,7%) pacientes se les solicitó una sola determinación en los 6 meses de estudio, y a 5 (1,9%) le solicitaron una o más determinaciones cada 2 meses. El índice de concordancia kappa entre los resultados de urgencias y los de rutina fue de 0,1. La OR calculada fue de 2,9.

**Conclusiones:** Observamos un mayor número de peticiones de niveles de litio en el laboratorio de rutina. A la mayoría de los pacientes se les realizó una sola determinación en 6 meses. Existe concordancia pobre entre los resultados obtenidos de urgencias y de rutina. Se observa una probabilidad casi tres veces mayor de tener un resultado fuera de rango terapéutico en urgencias.

#### 0768. DETERMINACIÓN DE NIVELES BASALES DE ARSÉNICO Y MERCURIO EN POBLACIÓN ARAGONESA

M. Arévalo Durán, S. Menao Guillén, M. Santamaría González, M. Arruebo Muñoz, C. Asinari y M. Gálvez Castrillo

*Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.*

**Introducción:** Muy estudiados en toxicología ambos elementos causan graves problemas de Salud Pública y Medioambiental, por lo que cobra interés para nosotros su estudio detallado en nuestra Comunidad Autónoma.

**Objetivos:** Conocer los niveles basales de mercurio y arsénico en población aragonesa. Definir un rango de valores de referencia que poder aplicar en la práctica clínica de nuestra comunidad.

**Material y métodos:** Contando con la colaboración del Banco de Sangre y Tejidos de Aragón se obtuvieron muestras de donantes anónimos mediante venopunción usando tubos marca Vacutainer® con EDTA K3. Se recogieron también otros datos: edad, sexo, raza, código postal. Todos acompañados de un consentimiento informado. Finalmente tenemos una muestra de 121 pacientes, de los cuales 87 son hombres y 34 mujeres con edades comprendidas entre los 18 y los 70 años de edad. La técnica analítica utilizada fue la Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS).

**Resultados:** La concentración de Hg en sangre de la población aragonesa estudiada es, por término medio de 7,6 µg/L ( $\pm 4,7$ ) y la de As es de 3,3 µg/L ( $\pm 3,5$ ). Desglosándolo por sexos, en hombres obtenemos un valor medio de Hg de 7,7 µg/L ( $\pm 4,6$ ) y de As de 3,5 µg/L ( $\pm 3,8$ ) y en mujeres unos valores medios de Hg de 7,3 µg/L ( $\pm 5,02$ ) y de As de 3,0 µg/L ( $\pm 2,2$ ). Comparando núcleo urbano de Zaragoza y zonas rurales encontramos valores medios de As muy parecidos: 3,3 y 3,6 µg/L ( $\pm 3,4$  y  $\pm 3,8$ ) pero cifras medias de Hg más elevadas en las zonas rurales que en el centro urbano con cifras medias de Hg de 9,5 y 7,47 µg/L ( $\pm 4,2$  y  $\pm 4,7$ ) respectivamente.

**Conclusiones:** Llama la atención en el caso de las concentraciones de Hg en sangre que un 26,4% sujetos están por encima de los valores que actualmente se toman como referencia ( $< 10$  µg/L).

#### 0769. ELECCIÓN DE UN MÉTODO DE SCREENING PARA LA DETECCIÓN DE EXPANSORES PLASMÁTICOS EN EL ÁMBITO DEL DOPAJE

A. García Calvo, B. Ruiz Echarri, M. Romero Glaria, L. Labayen Legorburu, I.J. Tordoya Titichoca y E. Fernández Vizán

*Hospital de Navarra. Pamplona. España.*

**Introducción:** Los expansores plasmáticos de naturaleza polisacárida (hidroxietilalmidón (HES), dextranos) son moléculas de elevado PM que ejercen el efecto coloidosmótico necesario para asegurar un volumen plasmático adecuado. Se utilizan en cuadros de hipovolemia y shock de diferentes causas. El uso fraudulento en el deporte se debe a que enmascaran el uso de EPO. Además, previenen la deshidratación en deportes de resistencia. En el año 2000 el Comité Olímpico Internacional (COI) los incluyó dentro de las sustancias prohibidas. Actualmente en el laboratorio de la Agencia Estatal Antidopaje (AEA) el screening del HES se realiza mediante una técnica colorimétrica con lugol. Este método genera un número considerable de falsos positivos (FP) y no es válido para la detección de dextranos. Dado que en condiciones normales en orina no hay glucosa, una forma de determinar este tipo de sustancias es hidrolizarlas para generar glucosa y medirla. La reacción de Benedict es un método de detección azúcares reductores mediante la formación de un precipitado. En caso de sospecha de consumo se debe confirmar mediante las técnicas correspondientes (GC-MS, LC-MS).

**Objetivos:** Seleccionar un método de screening que cumpla los requisitos de la Agencia Mundial Antidopaje (WADA) para la detección de expansores plasmáticos.

**Material y métodos:** Procedimiento general: se parte de 50 mL de orina. Se somete a hidrólisis ácida (100 mL HCl 3N). Se neutralizan con 120 mL de NaOH 3M. Finalmente se añaden 250 mL de reactivo de Benedict. Se deja reposar 1h. Ensayo 1: se preparan 20 orinas contaminadas con HES a diferentes concentraciones (12.000, 6.000, 3.000 y 1.500 ppm) (cinco orinas a cada concentración) y 5 orinas negativas. Ensayo 2: se preparan las muestras presentadas en la tabla 1. Ensayo 3: Se preparan las siguientes muestras presentadas en la tabla 2. Todas las muestras se someten al procedimiento general.

Tabla 1

Orinas dopadas con HES	Volumen de orina inicial			
	100 mL	200 mL	300 mL	Total muestras
1.500 ppm	3	3	3	9
2.000 ppm	3	3	3	9
2.500 ppm	3	3	3	9
Dextrano 2.000 ppm	3	3	3	9
Negativas	4	4	3	11

Tabla 2

Orinas dopadas con HES	Volumen de reactivo de Benedict			
	250 mL	300 mL	350 mL	40 0mL
Total muestras				
1.500 ppm	5	5	5	5 20
2.000 ppm	5	5	5	5 20
Sospechosas*	10	-	-	- 10
Negativas	5	-	5	- 10

\*Orinas con resultado FP por colorimetría.

**Resultados:** Ensayo 1: se observa precipitado a partir de 3.000 ppm. Ensayo 2: aparece precipitado a partir de 2.000 ppm de HES independientemente de la cantidad inicial de orina. También aparece en algunas dopadas a 1.500 ppm. Respecto al dextrano aparece precipitado en todas las muestras. Ensayo 3: aparece precipitado a partir de 2.000 ppm. En los FP por colorimetría, aparece precipitado en muchos de ellos. En las orinas negativas no aparece precipitado.

**Conclusiones:** La cantidad de orina inicial y de reactivo de Benedict no tiene influencia en la formación del precipitado. La reacción de Benedict es un buen método de screening que nos permite detectar tanto HES como dextrano con un LD de 2.000 ppm. No obstante sigue dando numerosos FP. Para confirmarlo, se requiere un estudio de validación con número de muestras y estudio estadístico adecuado.

## 0770. ANÁLISIS DE ALCOHOLEMIAS EN EL LABORATORIO DE URGENCIAS

J.L. Cid Espuny, J.F. Muria Bailach, A.M. Jardí Baiges, E. Picó Plana, J. Grande Armas y V. Quiles Fortuny

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Verge de la Cinta. Tortosa. Tarragona. España.

**Introducción:** El consumo permitido y socialmente aceptado del alcohol etílico, tóxico consumido desde épocas remotas, origina una problemática que, en caso de abuso en su consumo, trasciende al ámbito social, familiar, laboral y sanitario, siendo en este último y en determinados casos causa de urgencia toxicológica. El objetivo de nuestro estudio observacional es exponer los resultados de las alcoholemias practicadas a los pacientes que presentan cuadros compatibles con intoxicación etílica, clasifi-

carlos en grupos según su sexo y edad y observar si existen diferencias entre ellos.

**Material y métodos:** Se analizan 1.152 sueros procedentes del servicio de urgencias del hospital, durante los años 2007, 2008, 2009 y 2010. A cada uno de ellos se le practica determinación de alcoholemia cuantitativa mediante un test colorimétrico (alcohol deshidrogenasa) en el autoanalizador de química seca Vitros 250 (Johnson & Johnson). Los cálculos estadísticos se realizan con el paquete estadístico SPSS v. 11.5.

**Resultados:** 1) De los 1.152 sueros analizados 783 (67,96%) (H: 624, M: 159) han sido positivos ( $> 0,1 \text{ g/l}$ ) y 369 (32,04%) (H: 284, M: 85) han sido negativos ( $< 0,1 \text{ g/l}$ ). 2) Si analizamos las concentraciones de alcohol distribuyéndolas por sexos, no se observan diferencias significativas en las medias observadas en ambos grupos, globalmente y por estratos de edad, con la excepción del estrato de 0-20a en que la media es mayor en el grupo de los hombres (H: 1,71 g/l, M: 1,07 g/l, Dif: 0,61 g/l (IC95%: 0,17-1,11 g/l)). 3) Si comparamos las medias observadas por estratos de edad con la media global (1,91 g/l) los resultados que observamos son los siguientes: 1) Grupo 0-20a: 1,48 g/l, dif: -0,48 g/l (IC95% -0,71 a -0,25 g/l, p = 0,001). 2) Grupo 21-30a: 1,72 g/l, dif: -0,19 g/l (IC95% -0,38 a 0,03 g/l, p = 0,068). 3) Grupo 31-40a: 1,98 g/l, dif: 0,07 g/l (IC95% -0,19 a 0,29 g/l, p = 0,889). 4) Grupo 41-50a: 2,11 g/l, dif: 0,20 g/l (IC95% -0,04 a 0,47 g/l, p = 0,051). 5) Grupo 51-60a: 2,31 g/l, dif: 0,40 g/l (IC95% 0,13 a 0,70 g/l, p = 0,014). 6) Grupo > 60a: 1,70 g/l, dif: -0,21 g/l (IC95% -0,53 a 0,21 g/l, p = 0,352).

**Conclusiones:** Podemos concluir: 1) El nº de alcoholemias practicadas a los hombres es superior a las practicadas a las mujeres. 2) Si observamos la distribución de los casos positivos estratificados por la concentración de alcohol, veremos que los porcentajes de positividad son similares en ambos sexos a excepción de los estratos de 0,1-0,5 g/l y 0,6-1,0 g/l que son superiores para el sexo femenino y el estrato 2,6-3,0 g/l que es superior para el sexo masculino, manteniéndose la igualdad de porcentajes en los demás estratos de concentración. 3) Prácticamente no hay diferencias significativas en las medias si comparamos los grupos seleccionados por el sexo. 4) Se observan diferencias significativas al comparar la media global con las medias por estratos de edad en los grupos de 0-20a, y 51-60a y muy cerca de la significación estadística en los grupos 21-30a y 41-50a, no observándose diferencias en los grupos de 31-40a y > 60a. La naturaleza de las diferencias observadas nos indica que, en las muestras analizadas, la concentración media observada aumenta con la edad.

## 0771. DESARROLLO DE UN MÉTODO PARA LA DETERMINACIÓN DE QUIOTORFINA ENDÓGENA POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TANDEM ACOPLADA A CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA

L. García Nimo<sup>a</sup>, T. Barreiro Martínez<sup>b</sup>, M. Ribeiro<sup>c</sup>, M. Castanho<sup>c</sup>, H. Rocha<sup>d</sup> y J.A. Cocho de Juan<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Clínico de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

<sup>b</sup>Hospital La Paz. Madrid. España. <sup>c</sup>IMM Lisboa. Portugal. <sup>d</sup>IGMJP Porto. Portugal.

**Introducción:** La quiotorfina (KTP) es un dipéptido endógeno con propiedades analgésicas. Fue aislado por primera vez en encéfalo bovino y posteriormente también en humanos. Su potente efecto analgésico, 4,2 veces superior al del pentapéptido opioide endógeno metionina-encefalina, ha llevado a plantear su posible uso clínico.

**Objetivos:** Conocer los niveles presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de la quiotorfina, ya que presenta dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica, de cara a los estudios a realizar con el fármaco sintetizado (KTP-NH<sub>2</sub>). Los bajos niveles que se estiman presentes en el LCR (1e-9M) hacen recurrir a equipos de espectrometría de masas en tandem de alta sensibilidad.

**Material y métodos:** Tras un primer intento en un equipo menos sensible se desarrolló un método con el que 10  $\mu$ L de muestra se butilan con butanol clorhídrico 3N durante 20 minutos a 70 °C, se evapora a sequedad y se reconstituye en 250  $\mu$ L de fase móvil acetonaítrilo/agua antes de ser introducidos directamente por inyección en flujo (FIA) en un equipo de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tandem con ionización por electrospray (Inyector CTC PAL, HPLC Agilent 1200 y MSMS Sciex Applied Biosystems API 4000).

**Resultados:** Se han optimizado dos experimentos de registro múltiple de transiciones (MRM) específicas correspondientes a los fragmentos del ión molecular. El primero y más intenso m/z 394 → m/z 136 y el segundo m/z 394 → m/z 214 en ionización positiva. La temperatura de la fuente se ajustó a 450 °C, se ionizó a 5.500V y se optimizaron asimismo los diferentes parámetros instrumentales para cada una de las dos transiciones: potencial de minimización de formación de aductos (DP), potencial de entrada (EP), energía de colisión (CE) y potencial de salida de la célula de colisión (CXP). El método es sensible hasta rangos del orden de 1e-9M y con un amplio rango de linealidad hasta 1e-6M.

**Conclusiones:** La elevada sensibilidad de esta metodología permitirá, una vez estandarizado, la determinación de los niveles de KPT en LCR, inicialmente en animales de experimentación, para el estudio de su efecto farmacológico como un anestésico de nueva generación.