

ORIGINAL BREVE

## Comparación del ensayo de digoxina con el sistema Architect® i1000 sr respecto al sistema AxSYM®

E. Albert Vicent, R. Ferriols Lisart\*, M.A. Roch Ventura y M. Alós Almiñana

Servicio de Farmacia, Hospital General de Castellón, Castellón, España

Recibido el 11 de noviembre de 2010; aceptado el 6 de febrero de 2011  
Disponible en Internet el 22 de abril de 2011

### PALABRAS CLAVE

Digoxina;  
Monitorización;  
Farmacocinética

### KEYWORDS

Digoxin;  
Monitoring;  
Pharmacokinetics

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar en muestras séricas la técnica empleada por el autoanalizador Architect® i1000sr para la determinación de digoxina respecto al ensayo desarrollado para AxSYM® mediante enzoinmunoanálisis de micropartículas (DigoxinII).

**Método:** Análisis prospectivo de las muestras procedentes de 100 solicitudes de monitorización de pacientes en tratamiento con digoxina. Las muestras fueron procesadas en AxSYM® y Architect®. Las técnicas se evaluaron mediante el coeficiente de regresión lineal, el coeficiente de determinación, el error absoluto medio, el error cuadrático medio de predicción y el método de Bland-Altman.

**Resultados:** Las concentraciones séricas mostraron un coeficiente de correlación de 0,93. La diferencia se aproxima al 40% para concentraciones entre 0,8 y 2 ng/ml y al 20% en el resto de muestras analizadas.

**Conclusiones:** El sistema Architect® es preciso pero inexacto, en una magnitud inaceptable desde el punto de vista de la monitorización clínica respecto al AxSYM®.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Comparing the digoxin test with the Architect® i1000 sr system with respect to the AxSYM® system

#### Abstract

**Objective:** To assess the technique employed by the autoanalyser Architect® i1000sr to determine digoxin in serum samples, compared with the assay developed for AxSYM® using microparticle enzyme immunoassay (DigoxinII).

**Method:** A prospective analysis of the samples from 100 requests to monitor patients being treated with digoxin. The samples were processed in AxSYM® and Architect®. The techniques were assessed using the linear regression coefficient, determination coefficient, mean absolute error, mean squared prediction error and the Bland-Altman method.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ferriols\_rag@gva.es (R. Ferriols Lisart).

**Results:** The serum levels showed a correlation coefficient of 0.93. There was nearly a 40% difference for the concentrations between 0.8 and 2ng/ml and nearly 20% in the rest of the samples analysed.

**Conclusions:** The Architect® system is precise; however, from a clinical monitoring point of view, it is unacceptably inaccurate when compared with the AxSYM®.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La monitorización farmacocinética de la digoxina (DGX) es una de las más habituales en los servicios de farmacia. El estrecho intervalo terapéutico (0,8-2 ng/ml) de este cardiotónico, su elevada variabilidad inter e intraindividual, la buena correlación entre la actividad farmacológica y las concentraciones séricas de DGX y la escasa especificidad de los síntomas y signos de toxicidad, junto a la disponibilidad de sistemas automatizados de cuantificación de las concentraciones de este fármaco, han hecho que la monitorización de la DGX forme parte de la rutina asistencial de estos pacientes<sup>1</sup>.

La presencia de sustancias inmunorreactivas semejantes a digoxina (digoxin-like) en las matrices biológicas puede provocar la aparición de falsos positivos y afectar a la exactitud del ensayo. La reactividad cruzada de los digoxin-like puede variar entre los diferentes ensayos comercialmente disponibles debido a las diferencias en la afinidad por los anticuerpos empleados. Se ha documentado la presencia de digoxin-like en neonatos, mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia renal o hepática así como en pacientes críticos<sup>2,3</sup>.

Tradicionalmente, la determinación de DGX en suero o plasma se ha realizado mediante técnicas de inmunoanálisis de luz polarizada como las desarrolladas en los autoanalizadores AxSYM® o TDx® (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, IL 60064, Estados Unidos)<sup>2</sup>. Recientemente, Abbott Laboratories ha desarrollado en el Sistema Architect® dos nuevas técnicas para la determinación y cuantificación de DGX, una basada en la utilización de micropartículas quimioluminiscentes (sistema Architect® i1000sr) y otra que utiliza métodos de ensayo fotométrico (sistema Architect® c4000).

El objetivo de este trabajo es evaluar en muestras séricas de pacientes la técnica analítica empleada por el autoanalizador Architect® i1000sr para la determinación de digoxina respecto al ensayo desarrollado para AxSYM®.

## Método

Análisis prospectivo de las muestras procedentes de 100 solicitudes de monitorización de las concentraciones séricas de pacientes en tratamiento con DGX. Las muestras fueron procesadas inmediatamente en AMX. Las muestras fueron procesadas en el sistema AxSYM® y Architect® i1000sr, de acuerdo con las especificaciones de la técnica analítica.

La precisión de ambos ensayos se evaluó mediante los respectivos controles recomendados por el fabricante (AxSYM®:

Digoxin controls®, Abbot Laboratories; Architect® i1000sr: Abbot immunoassay-MMC, Liquid®, BIO-RAD). El ensayo de precisión consistió en el análisis de los controles, correspondientes a 3 concentraciones distintas y definidas, tres veces al día durante 4 días.

La posible interferencia causada por la presencia de digoxin-like fue evaluada en muestras de pacientes que no tomaban DGX. Se clasificaron en dos grupos: 7 pacientes con alto riesgo de presencia de digoxin-like (pacientes con insuficiencia renal, enfermedad hepática o pacientes críticos) y 9 pacientes de bajo riesgo (pacientes adultos con función renal o hepática normal y sin afectación vital)<sup>3</sup>. Concentraciones de DGX superiores a 0,3 ng/ml fueron consideradas positivas a la presencia de digoxin-like<sup>4</sup>.

La concordancia entre los resultados obtenidos con ambas técnicas se evaluó mediante el coeficiente de regresión lineal, el coeficiente de determinación, el coeficiente de correlación intraclase, el error absoluto medio de predicción (EAMP), el error cuadrático medio de predicción (ECMP) y el método gráfico propuesto por Bland y Altman<sup>5</sup>. Se utilizaron los valores obtenidos con AxSYM® Digoxin II como valores de referencia. Valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

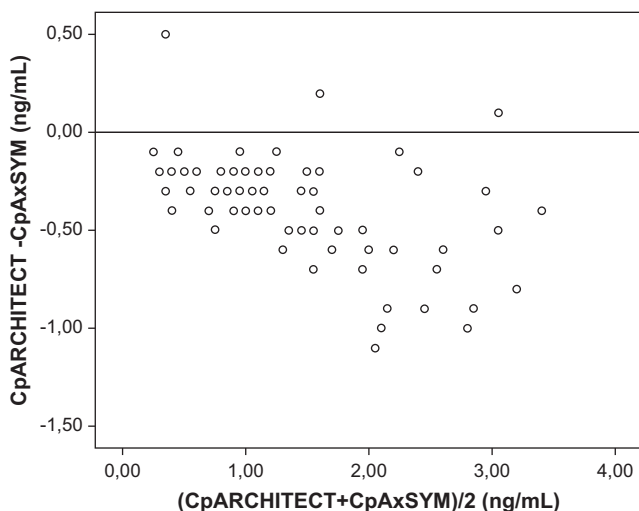
La concentración media cuantificada con el sistema AxSYM® fue de 1,44 ng/ml (IC 95%: 1,27-1,61) y con Architect® de 1,09 ng/ml (IC 95%: 0,95-1,23). Los coeficientes de variación (CV) interdía para el AxSYM® oscilaron entre el 5,6 y el 8,4% y los intradía entre el 3,9 y el 6,4% mientras que el CV total fue del 7%. En el caso del Architect®, los CV interdía oscilaron entre el 1,0 y el 1,6%, y los intradía entre el 0,8 y el 1,5%. El CV total fue del 1,2%.

No se cuantificaron concentraciones séricas de DGX superiores a 0,3 ng/ml en ninguno de los 2 grupos (alto riesgo,  $n = 7$ ; bajo riesgo,  $n = 9$ ) donde se evaluó la presencia de digoxin-like.

El análisis de concordancia entre las concentraciones séricas de DGX medidas con AxSYM® y Architect® revela un coeficiente de correlación positivo y estadísticamente significativo ( $r^2 = 0,93$ ;  $p < 0,001$ ), de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$Cp_{\text{Architect}}^{\circledR} = -0,087 + 0,82Cp_{\text{AxSYM}}^{\circledR}$$

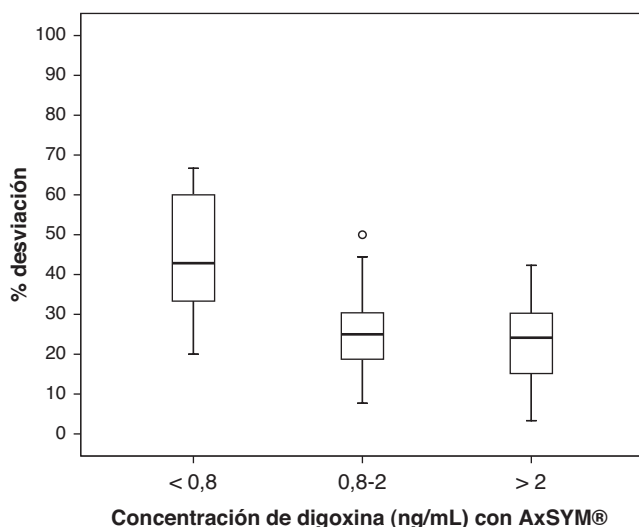
El intervalo de confianza al 95% para la ordenada en el origen fue de -0,007 a -0,166 ( $p = 0,03$ ) y de la pendiente de 0,77 a 0,86 ( $p < 0,001$ ). El coeficiente de correlación intraclase fue de 0,92.



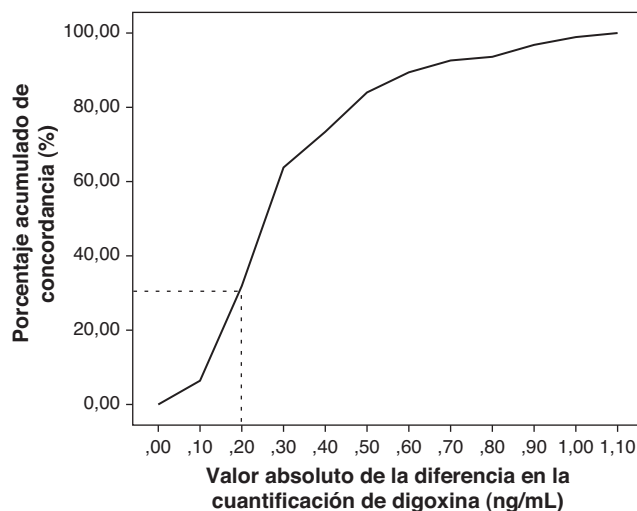
**Figura 1** Capacidad predictiva del modelo. Diagrama de dispersión de las diferencias entre las concentraciones séricas de digoxina medidas con ARCHITECT y AxSYM respecto a su valor promedio.

La figura 1 muestra la relación entre la diferencia de las concentraciones analizadas ( $Cp_{\text{Architect}}^{\text{®}} - Cp_{\text{AsXYM}}^{\text{®}}$ ) respecto a su valor medio  $[(Cp_{\text{Architect}}^{\text{®}} + Cp_{\text{AsXYM}}^{\text{®}})/2]$ . La figura 2 muestra la desviación, en porcentaje, entre la concentración con Architact<sup>®</sup> respecto a AxSYM<sup>®</sup> según las concentraciones analizadas con el sistema AxSYM<sup>®</sup>. El EAMP fue de  $0,37 \pm 0,22$  y el ECMP de  $0,18 \pm 0,24$ .

La relevancia de la representación del valor absoluto de las diferencias existentes en la cuantificación de la concentración de DGX entre ambas técnicas frente al porcentaje de concordancia acumulado (fig. 3).



**Figura 2** Diagrama de cajas del porcentaje de desviación en la cuantificación de digoxina con el sistema Architect<sup>®</sup> respecto a AxSYM<sup>®</sup> en función de las concentraciones medidas con este último. En el primer grupo (< 0,8 ng/ml), no se representa el resultado obtenido en una muestra que mostró una desviación del 500% para no distorsionar la gráfica.



**Figura 3** Porcentaje acumulado de concordancia en la cuantificación de las concentraciones séricas de digoxina entre ARCHITECT<sup>®</sup> y AxSYM<sup>®</sup> según la diferencia, en valor absoluto, considerada.

## Discusión

Ambos ensayos mostraron una buena precisión, con CV inferiores al 10%, en todo el intervalo de concentraciones ensayadas. No obstante, Architect<sup>®</sup> i1000sr mostró una menor variabilidad respecto al AxSYM<sup>®</sup>, con un CV total del 1,2 frente al 7%.

En nuestro estudio no encontramos ningún caso de interferencia con los digoxin-like. La presencia de estas sustancias ha sido ampliamente documentada. Así, difex autores han detectado reactividad cruzada con DGX empleando diferentes técnicas analíticas. Sin embargo, las discrepancias entre las mismas son importantes<sup>6-8</sup>. Azzazy et al<sup>4</sup> compararon la susceptibilidad a posibles interferencias con digoxin-like del ensayo de digoxina con AxSYM<sup>®</sup> respecto a otras 6 técnicas diferentes en 233 muestras de distinta procedencia. Los pacientes con insuficiencia hepática o las muestras procedentes del cordón umbilical eran las que con mayor frecuencia presentaban reactividad cruzada. No obstante, AxSYM<sup>®</sup> fue el sistema menos susceptible, y sólo apareció en el 10% de los pacientes con insuficiencia renal, en el 36% de los pacientes con insuficiencia hepática y en el 34% de las muestras de cordón umbilical. La supresión del pretratamiento ácido, que estaba presente en anteriores ensayos de DGX, ha reducido la frecuencia de la interferencia<sup>3,4</sup>.

La ausencia de reactividad cruzada con los digoxin-like encontrada en nuestro trabajo puede ser atribuible al escaso tamaño muestral. La posibilidad de que esta interferencia se presente también en el ensayo de Architect<sup>®</sup> hace evidente la necesidad de desarrollar un estudio de mayor potencia. Queda, por tanto, evaluar en un número de muestras séricas de pacientes con insuficiencia renal o hepática la ausencia de interferencia de los productos digoxin-like.

La correlación entre los resultados analíticos de ambas técnicas es excelente ( $r^2=0,93$ ). Sin embargo, el valor de la pendiente es significativamente diferente de uno

( $b=0,82$ ; IC 95%: 0,77-0,86;  $p>0,001$ ) indica una desviación sistemática de los valores obtenidos con Architect® respecto a AxSYM. Los valores cuantificados con el ensayo de ARCHITECT® son menores que con AxSYM®, aumentando esta discordancia a medida que los valores son más elevados (fig. 3). La diferencia se aproxima al 40% para concentraciones entre 0,8 y 2 ng/ml y al 20% en el resto de muestras analizadas. Además, el 50% de las 21 muestras con concentraciones potencialmente tóxicas ( $> 2$  ng/ml) analizadas con AxSYM presentarían concentraciones dentro del intervalo terapéutico al ser analizadas con Architect® y un 15% de las identificadas con AxSYM en el intervalo terapéutico pasarían a estar con valores subterapéuticos al emplear el sistema Architect®. Si se acepta una diferencia máxima en la cuantificación de las concentración sérica de DGX entre ambas técnicas, de por ejemplo 0,2 ng/ml, para considerarlas equivalentes, esta concordancia sólo se alcanzaría en, aproximadamente, el 35% de las determinaciones realizadas (fig. 3).

Los resultados del presente trabajo demuestran la necesidad de evaluar la exactitud y precisión de cualquier técnica analítica que se incorpore a la monitorización farmacocinética de los medicamentos en la práctica clínica.

En conclusión, si aceptamos que el ensayo de determinación de la concentración de DGX sérica mediante el sistema AxSYM® constituye el estándar de referencia, el ensayo de DGX sérica practicado en el sistema Architect® sería preciso pero inexacto y lo sería en una magnitud inaceptable desde el punto de vista de la monitorización clínica.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Bauman JL, DiDomenico RJ, Viana M, Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. *Arch Intern Med.* 2006;166:2539–45.
2. Sandré C, Géniteau-Legendre M, Scherrmann J, Quéro A, Labarre C. Immunoreactivity of endogenous digitalis-like substances in cord blood sera studied with antidigitoxin monoclonal antibodies. *Ther Drug Monit.* 1995;17:19–24.
3. Graves S, Sharma K, Chandler A. Methods for eliminating interferences in digoxin immunoassays caused by digoxin-like factors. *Clin Chem.* 1986;32:1506–9.
4. Azzazy H, Duh S, Maturen A, Schaller E, Shaw L, Grimaldi R, et al. Multicenter study of Abbott AxSYM® digoxin II assay and comparison with 6 methods for susceptibility to digoxin-like immunoreactive factors. *Clin Chem.* 1997;1635–40.
5. Juan M, Ferriols R, Tosca R, Alós M. Diseño y validación de un esquema de dosificación de vancomicina en neonatos prematuros. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:117–23.
6. Datta P, Dasgupta A. Interference from digitoxin-like immunoreactive factors reduced in a new monoclonal chemiluminescent digitoxin-assay. *Ther Drug Monit.* 1998;20:663–8.
7. Datta P, Hinz V, Klee G. comparison of four digoxin immunoassays with respect to interference from digoxin-like immunoreactive factors. *Clin Chem.* 1996;29:541–7.
8. Dodds H, Norris R, Johnson A, Pond S. Evaluation and comparison of the TDxII, Stratus, and OPUS Digoxin assays. *Ther Drug Monit.* 1995;17:68–74.