



Evaluación técnica/Equipos

Estudio de la interferencia producida por la hemólisis en la medición de distintos constituyentes bioquímicos en el analizador Atellica® Solution (Siemens Healthineers)

Evaluation of the interference produced by hemolysis in the measurement of different biochemical constituents in the Atellica® Solution analyzer (Siemens Healthineers)

Yaiza Fernández Verduras, María Jesús Ruiz Álvarez, Marta Barrionuevo González, Belén Beteré Cubillo, Alba Antón Cornejo, José Manuel Gasalla Herráiz

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Recibido: 19/01/2021
Aceptado: 10/06/2021

Correspondencia: Yaiza Fernández Verduras. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Carretera Alcalá-Meco, s/n. 28850 Alcalá de Henares, Madrid
e-mail: yaizafernandezverduras@gmail.com

Palabras clave:

Interferencia. Hemólisis. Laboratorio clínico.

RESUMEN

Uno de los efectos preanalíticos más frecuentes en el laboratorio clínico es la hemólisis. Su presencia produce un error en la determinación de diferentes constituyentes bioquímicos. La técnica de extracción o las condiciones de transporte de la muestra pueden provocar su aparición. El objetivo del estudio es la verificación del índice hemolítico (índice-H) que genera el analizador Atellica® Solution en 32 constituyentes bioquímicos. Este estudio será válido para detectar y cuantificar dicha interferencia, con el fin de conseguir resultados fiables.

Financiación: las fuentes de financiación no han tenido participación en el diseño del estudio, en la colección, el análisis o la interpretación de datos, en la redacción del manuscrito o en la decisión de enviarlo para su publicación.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

DOI: 10.20960/revmedlab.00065

Fernández Verduras Y, Ruiz Álvarez MJ, Barrionuevo González M, Beteré Cubillo B, Antón Cornejo A, Gasalla Herráiz JM. Estudio de la interferencia producida por la hemólisis en la medición de distintos constituyentes bioquímicos en el analizador Atellica® Solution (Siemens Healthineers). Rev Med Lab 2021;2(2):70-76

Keywords:

Interference. Hemolysis. Clinical laboratory services.

ABSTRACT

One of the most common preanalytical effects in the clinical laboratory is hemolysis. Its presence produces an error in the determination of different biochemical constituents. The extraction technique or the transport and preparation can cause hemolysis. The objective of the study is to evaluate by the hemolytic index, the interference produced by hemoglobin in 32 biochemical constituents using the Atellica® Solution analyzer. This study will be used to detect and quantify such interference, in order to achieve reliable and accurate results.

INTRODUCCIÓN

La hemólisis junto con la ictericia y la lipemia son denominadas interferencias endógenas. Estas se deben a constituyentes presentes de forma natural en la sangre, pudiendo causar un sesgo significativo en la medición de la magnitud biológica de interés (1).

La hemólisis es el proceso de destrucción de los hematíes, en el cual el contenido intraeritrocitario es liberado al plasma alterando su composición. La hemoglobina (Hb) tiene su banda de absorción característica entre 500-600 nm, aunque su espectro de absorción comienza alrededor de 340 nm, por lo que puede interferir directamente en la medición colorimétrica de diferentes magnitudes bioquímicas, afectando así a la concentración de los constituyentes medidos en este intervalo de longitud de onda.

La hemólisis de las muestras recibidas en los laboratorios clínicos puede generar resultados erróneos en muchas de las determinaciones habituales, repercutiendo negativamente en el paciente y en las decisiones clínicas (2).

Ante la incorporación de nuevos analizadores en el laboratorio, es competencia del fabricante proporcionar un estudio de interferencias según el reglamento (UE) 2017/746. La guía del CLSI, *Interference Testing in Clinical Chemistry (CLSI EP07-A247)*, es la principal fuente de estandarización para la evaluación de las interferencias por parte de los proveedores de equipos de laboratorios. Es recomendable que cada laboratorio verifique la información que los proveedores suministran respecto a las interferencias por hemólisis (3-5).

Estudios publicados sobre significación de la hemólisis utilizan criterios de error sistemático o imprecisión deseable, basados en estudios de variabilidad biológica (2).

El objetivo de nuestro estudio es la verificación del índice hemolítico (índice-H) con el fin de obtener resultados precisos y veraces relacionados con el estado de salud del paciente para un correcto diagnóstico y manejo del mismo (2-4).

MATERIAL Y MÉTODOS

Instrumentación y reactivos

Se investigaron 32 constituyentes bioquímicos, determinados en un analizador Atellica® Solution (Siemens Healthineers; Erlangen, Germany). La estimación del índice-H se realiza de forma automática mediante la comparación de la absorbancia de la muestra a varias longitudes de ondas simultáneas (desde 365-645 nm), cuantificadas mediante un fotómetro de 4 canales que mide los índices séricos de hemólisis, lipemia e ictericia. Las medidas se hacen por triplicado para cada índice previa realización de un blanco con agua destilada. Así se genera un índice hemolítico (índice-H), que es una medida semicuantitativa del grado de esta interferencia (6).

Procedimiento

El estudio se llevó a cabo siguiendo el protocolo de la Sociedad Española de Medicina del Laboratorio (SEQC-ML), "Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia" (2013) (7).

Preparación del hemolizado y sueros base con y sin interferente

La hemoglobina fue añadida en forma de un hemolizado de eritrocitos preparado por disrupción osmótica con agua destilada según el procedimiento de Meites recomendado por la SEQC-ML (7).

Se preparó un hemolizado a partir de muestras de sangre completa obtenidas por venopunción en tubos heparinizados con una concentración de Hb de 1510 mg/dL, y un suero base con una mezcla de sueros de pacientes sin interferentes conocidos, con concentraciones séricas próximas a los valores de decisión clínica.

A partir del hemolizado y del suero base se prepararon 2 sueros, uno sin interferente y otro con interferente.

Suero sin interferente (s/i): 9 mL de suero base + 1 mL de agua destilada

Suero con interferente (c/i): 9 mL de suero base + 1 mL de hemolizado

En la tabla I se muestran las diluciones seriadas realizadas entre la mezcla sin hemolizado y la mezcla con hemolizado para conseguir varios grados de hemólisis.

En la tabla II se muestra la concentración de Hb en cada una de las diluciones realizadas y el índice-H generado por el analizador al que corresponde dicha concentración de Hb.

Medición de cada constituyente en las diluciones

Se midió la concentración de los 32 constituyentes en cada una de las 8 diluciones con distinto grado de hemólisis. Los análisis se realizaron, por duplicado, de forma aleatoria y en la misma serie analítica. A medida que la concentración de Hb va aumentando en cada una de las diluciones, se observa, en aquellos constituyentes afectados por la hemólisis, cómo varía su concentración (Tabla III). Además, esta medición también nos permite analizar cómo afecta el interferente en cada una de las magnitudes, obteniendo el grado de interferencia y el índice-H proporcionado por el analizador, como se muestra en la tabla IV.

Evaluación de las interferencias

Las interferencias se compararon de acuerdo con las especificaciones de calidad analítica establecidas en nuestro laboratorio derivadas de la variación biológica interindividual.

Se consideró que existía interferencia significativa cuando el cambio de concentración debido a la presencia de Hb era superior a un límite máximo establecido para cada magnitud.

Se calculó el cambio de concentración (% Cambio) para cada una de las diluciones (Ci), respecto a la concentración obtenida en la muestra sin interferente (C0).

$$\% \text{ Cambio} = 100 (C_i - C_0) / C_0$$

Para establecer el límite de error máximo admisible debido a una interferencia se tuvo cuenta el coeficiente de variación analítico (CV_A) de nuestro laboratorio obtenido promediando un mínimo de 6 valores mensuales, así como el coeficiente de variación intraindividual (CV_W)

Dilución	μL hemolizado añadido	[Hb] mg/dL	Índice-H
1	0	0	0
2	50	76	1
3	100	151	2
4	200	305	3
5	400	604	4
6	600	906	5
7	800	1208	6
8	1000	1510	6

Hb: hemoglobina; índice-H: índice hemolítico.

de la magnitud que se estudia (obtenida de la base de datos de variación biológica) (8-11):

$$\text{Error máximo admisible} = Z (CV_A^2 + CV_W^2)^{1/2}$$

Z = estadístico bidireccional (1,96 para el 95 % de probabilidad).

Se consideró que la interferencia era clínicamente relevante cuando el porcentaje de variación del cambio era superior al error máximo admisible (8).

$$100 (C_i - C_0) / C_0 < 1,96 (CV_A^2 + CV_W^2)^{1/2}$$

RESULTADOS

Siemens Healthineers proporciona información acerca de las sustancias interferentes conforme al documento EP07A2 del CLSI con el analizador Atellica® Solution e informa sobre el error máximo admisible que ha establecido para la interferencia de hemólisis siendo este un 10 % para todos los analitos testados en el estudio.

Siemens Healthineers aporta la equivalencia entre el índice-H proporcionado por el analizador y la concentración de Hb correspondiente.

Los valores proporcionados por el analizador para el índice-H correlacionan con las concentraciones de Hb obtenidas en las distintas diluciones del estudio (Tabla II).

Dilución	1	2	3	4	5	6	7	8
Suero s/i (mL)	1.00	0.950	0.900	0.800	0.600	0.400	0.200	0.00
Suero c/i (mL)	0.00	0.050	0.100	0.200	0.400	0.600	0.800	1.00

Tabla III.
Porcentaje de cambio en la concentración de los distintos constituyentes estudiados en función del grado de hemólisis y del error máximo admisible

	Especificaciones de calidad			Hemoglobina (mg/dL)						
	CV _A	CV _w	$1,96 \cdot (\frac{CV_A^2 + CV_w^2}{2})^{1/2}$	75	151	302	604	906	1208	1510
	Error máximo admisible			% Cambio						
Ácido fólico	19,12	24,00	60,14	16,27	34,16	71,02	113,80	134,56	148,30	154,86
Ácido úrico	1,45	8,60	17,09	1,65	5,41	4,47	7,18	10,94	14,12	16,24
Albumina	2,31	3,20	7,74	1,58	2,31	5,22	9,60	15,43	19,68	25,27
α-amilasa	2,70	8,70	17,85	0,00	1,47	1,47	1,47	1,47	2,94	3,68
ALT	5,40	19,40	39,47	6,90	10,34	13,79	20,69	51,72	72,41	89,66
AST	3,80	12,30	25,23	15,15	42,42	87,88	181,82	263,64	372,73	430,30
Bilirrubina directa	6,25	36,80	73,16	4,55	9,09	0,00	36,36	58,18	66,36	70,25
Bilirrubina total	6,93	21,80	44,83	5,41	9,46	2,70	1,35	4,05	4,05	1,35
BUN	4,37	12,10	25,22	4,41	2,94	1,47	1,47	2,94	5,88	8,82
Calcio	4,45	2,10	9,64	0,17	1,75	0,34	1,07	0,51	1,97	2,70
CK	3,41	22,80	45,19	3,31	10,74	26,45	38,84	83,47	99,17	125,62
Colesterol total	2,90	5,95	12,97	0,88	2,06	4,41	6,47	11,47	15,88	20,00
HDL-colesterol	7,08	7,30	19,93	1,05	1,05	3,16	1,05	5,26	5,26	4,21
Cloro	2,09	1,30	4,82	0,28	0,12	0,62	2,04	2,98	4,45	5,17
Creatinina	4,58	5,95	14,72	5,30	4,64	5,96	2,65	3,66	5,30	4,64
Ferritina	6,78	14,20	30,84	2,85	2,17	2,90	3,96	6,95	7,81	9,74
Fosfatasa alcalina	4,25	6,45	15,14	3,31	9,09	17,36	28,93	38,02	42,98	55,37
Fósforo	3,92	8,15	17,73	0,43	2,01	4,02	8,05	12,50	19,83	24,43
GGT	6,30	13,40	29,02	5,56	0,00	19,44	27,78	50,00	66,67	69,44
Glucosa	1,88	5,60	11,58	0,65	0,00	0,65	0,00	1,31	3,27	3,27
Hierro	4,15	26,50	52,57	7,35	5,15	1,47	88,97	102,94	110,29	140,44
LDH	4,90	8,60	19,40	50,18	92,73	209,1	390,55	595,27	812,00	1007,64
Lipasa	12,65	32,20	67,81	8,22	13,70	28,77	43,84	63,01	63,01	69,86
Magnesio	5,76	3,60	13,31	0,59	2,08	4,15	10,68	15,13	20,47	24,63
PCR	5,62	42,20	83,44	0,00	0,55	1,10	1,10	3,02	3,31	5,52
Proteínas totales	2,06	2,75	6,73	1,19	1,61	3,90	7,30	10,27	15,37	19,19
Potasio	1,16	4,60	9,30	5,39	10,79	22,13	43,22	64,75	86,51	108,11
Sodio	0,83	0,60	2,01	0,39	0,70	0,66	1,21	1,48	2,11	2,14
Transferrina	6,40	3,00	13,85	0,21	0,98	0,43	0,64	1,72	1,29	1,50
Triglicéridos	4,15	19,90	39,84	1,81	1,20	7,83	16,87	24,70	34,34	43,98
TSH	4,98	19,30	39,07	0,17	0,26	1,65	1,26	1,82	3,53	2,54
Vitamina B12	11,56	15,00	37,12	2,50	0,63	2,50	2,75	6,51	8,26	4,88

En cursiva se reflejan los % de cambios significativos que sería recomendable tener en cuenta al informar los resultados.

CV_A: coeficiente de variación analítico de nuestro laboratorio; CV_w: coeficiente de variación biológico propuesto por la SEQC-ML; CK: creatina cinasa; ALT: alani-
na-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; GGT: γ-glutamilttransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; TSH: hormona
tiroestimulante; PCR: proteína C reactiva.

Tabla IV.

Valoración del grado de interferencia e índice-H detectado en los analitos estudiados

Constituyente	Interferencia por hemólisis	
	Grado de interferencia	Índice-H
Ácido fólico	++	3
Ácido úrico	Nula	0
Albumina	+	4
α -amilasa	Nula	0
ALT	+	5
AST	++	2
Bilirrubina directa	Nula	0
Bilirrubina total	Nula	0
BUN	Nula	0
Calcio	Nula	0
CK	+	5
Colesterol total	+	6
HDL-colesterol	Nula	0
Cloro	+	6
Creatinina	Nula	0
Ferritina	Nula	0
Fosfatasa alcalina	-	3
Fósforo	+	6
GGT	+	5
Glucosa	Nula	0
Hierro	+	4
LDH	++	1
Lipasa	+	6
Magnesio	+	6
PCR	Nula	0
Proteínas totales	+	4
Potasio	++	2
Sodio	+	6
Transferrina	Nula	0
Triglicéridos	+	6
TSH	Nula	0
Vitamina B12	Nula	0

Grado de interferencia: (+): positiva; (++): fuertemente positiva; (-): negativa; nula: no interferencia. Hb: hemoglobina; CK: creatina cinasa. ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; GGT: γ -glutamil-transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; TSH: hormona tiroestimulante; PCR: proteína C reactiva.

En la tabla III se expone el cambio de concentración (% Cambio) del constituyente con respecto del resultado inicial y las especificaciones de calidad analítica para el error máximo admisible. Se considera "no interferencia" cuando $Ci-Co < \text{error máximo admisible}$, e interferencia positiva o negativa cuando $Ci-Co > \text{error máximo admisible}$.

En la tabla IV se refleja el valor del Índice-H, generado por el analizador, a partir del cual se empieza detectar interferencia. Si la interferencia se detecta desde índice-H = 1 será una interferencia fuertemente positiva. La detección de un índice-H ≥ 4 se explica como interferencia positiva, la medición no se ve afectada por la interferencia hasta alcanzar una concentración de Hb equivalente a un índice-H = 4. Por último, para aquellos constituyentes que no se ven afectados por la hemólisis (índice-H = 0), esta interferencia no es significativa, no hay ninguna concentración de Hb que afecte a estos analitos. La concentración de Hb a la que equivale cada índice-H se expone en la tabla V.

Tabla V.

Relación entre índice-H y concentración de Hb (Siemens Healthineers)

Índice-H	Hemólisis (mg/dL)
0	≤ 10
1	11-130
2	131-249
3	250-499
4	500-749
5	750-999
6	≥ 1000

Hb: hemoglobina; índice-H: índice hemolítico.

En la figura 1 se representan gráficamente los constituyentes bioquímicos afectados por la interferencia de manera fuertemente positiva (AST [aspartato aminotransferasa], LDH [lactato deshidrogenasa] y potasio). En la figura 2 se representa el resto de magnitudes interferidas por la hemólisis de manera positiva (14 analitos) y negativa (fosfatasa alcalina).

DISCUSIÓN

El analizador Atellica® Solution detecta la hemólisis en muestras de suero mediante un índice-H, generando unas tablas de tolerancia con unos índices de decisión que nos indican cuándo hay una interferencia relevante. Sin embargo, los resultados de la interferencia en un sistema analítico no pueden ser generalizados para otros reactivos o instrumentos, siendo recomendable que cada laboratorio sea capaz de identificar su inter-

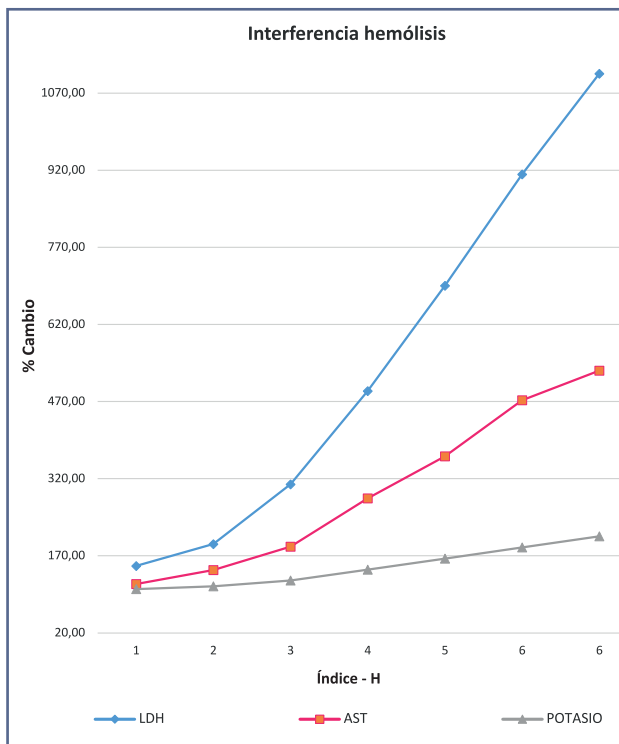


Figura 1 – Interferencia fuertemente positiva causada por la hemólisis en la medición de la LDH, AST, potasio.

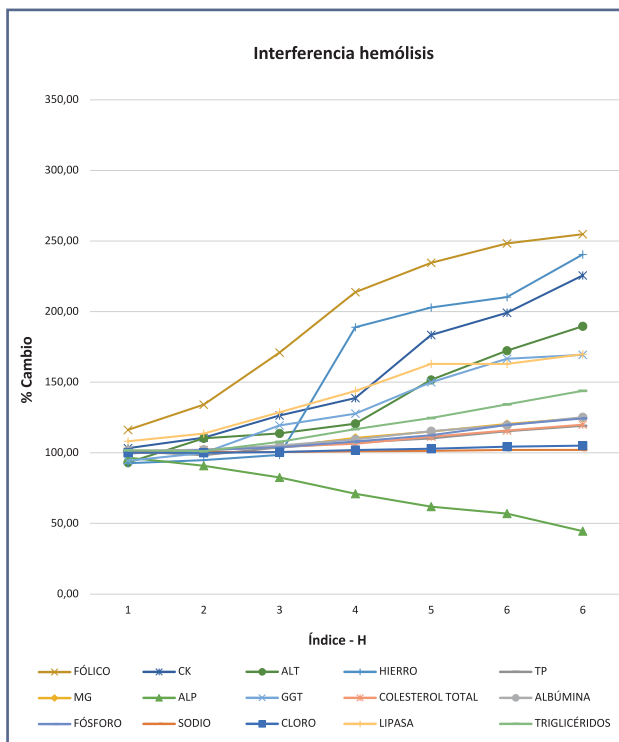


Figura 2 – Interferencia positiva causada por la hemólisis en la medición del ácido fólico, CK, ALT, hierro, lipasa, proteínas totales, magnesio, cloro, GGT, colesterol total, triglicéridos, albúmina, sodio y fósforo. Interferencia negativa causada por la hemólisis en la medición de la fosfatasa alcalina.

ferencia hemolítica, especialmente ante una incorporación de nuevos analizadores en el laboratorio, en base a su propio criterio de significación clínica de la interferencia. Los resultados que se obtengan puede que no concuerden con los resultados de nuestro estudio. Estas discrepancias pueden ser debidas a que el protocolo de estudio del fabricante puede ser distinto del empleado por el laboratorio y/o a diferentes criterios para establecer significación clínica de la interferencia. En nuestro caso, detectamos correlación entre lo que nos dice el fabricante con los resultados obtenidos en nuestro estudio. En base a nuestros resultados, con nuestro criterio para establecer significación clínica de la interferencia, decidimos que con un índice-H < 3 se informan los resultados añadiendo un comentario que refleje la presencia de interferencia. Ante una hemólisis con índice-H ≥ 4, los resultados no se informan, solicitando una nueva muestra sin interferencia en el plazo de tiempo adecuado para la atención del paciente (8,9).

Los resultados obtenidos en este estudio pueden ser aplicados por aquellos laboratorios que utilizan Atellica® Solution usando su propio CV_A (5).

Los laboratorios deben asegurar la detección de la hemólisis y tener establecidas las acciones llevadas a cabo frente a estas muestras. Si no se puede obtener una nueva muestra, Simundic y cols. recomiendan que el especialista de laboratorio se comunique con el médico y busque una solución adaptada al paciente individual (12). Cadamuro y cols. asesoran a los especialistas de laboratorio para que pregunten al médico por qué se solicitó el análisis de la muestra si el paciente se encuentra en una condición crítica, qué tan factible es obtener una nueva muestra y qué tan precisos deben ser los resultados para la toma de decisiones médicas (13). De esta manera, se realiza una evaluación del riesgo sopesando la probabilidad de inducir daño al no informar un resultado, contra la probabilidad de infligir daño sobre la base de informar un resultado con una incertidumbre muy grande (13).

Pineda-Tenor y cols. establecen la necesidad de tener en los laboratorios mecanismos que ayuden a minimizar todo lo posible los errores preanalíticos que puedan dar lugar a la hemólisis. La prevalencia de las muestras hemolizadas se encuentra en torno al 3,3 %, constituyendo aproximadamente del 30 al 70 % de las causas de rechazo en el laboratorio clínico. Pese a que la presencia de hemólisis puede indicar un estado patológico en el paciente, se estima que en torno al 97 % de los casos de hemólisis se originan como consecuencia de errores y actividades incorrectas durante la fase preanalítica, siendo por lo tanto evitables (14).

Se deben distinguir las situaciones en que la hemólisis es un componente relacionado con procesos preanalíticos y son situaciones controlables (*in vitro*), incluyendo aspectos relacionados con la extracción, transporte, procesado y almacenaje, de las que están relacionadas con un proceso patológico del paciente (*in vivo*), las cuales no se pueden considerar como errores preanalíticos, siendo un componente de variabilidad biológica no controlable (2,14).

Cuando nos referimos a las causas de hemólisis asociadas a un proceso patológico del paciente, aunque en la mayoría de las enfermedades que cursan con destrucción acelerada de los hematíes esta se produce en la red microvascular y en las áreas especializadas en la recuperación de los elementos intraeritrocitarios como el bazo (hemólisis extravascular), solo en las enfermedades que producen una destrucción masiva, que sobrepasa la capacidad de los sistemas de recuperación, se encuentra hemoglobina libre en el plasma (hemólisis intravascular) como ocurre en la anemia hemolítica, en patologías que producen fragmentación de los hematíes como las valvulopatías o microangiopatías y la hemólisis producida por agentes químicos o infecciosos. En la hemólisis intravascular, los componentes de mayor tamaño, como la LDH, se mantienen durante más tiempo en la circulación, lo que permite su utilización como indicador de hemólisis intravascular (15). La diferenciación entre ambos tipos de hemólisis es compleja, pudiendo ser de utilidad la determinación de bilirrubina indirecta y reticulocitos, elevados en casos de hemólisis intravascular, y de haptoglobina, disminuida en estos mismos casos (14).

El conocimiento adecuado de los factores que pueden inducir la hemólisis, así como la implementación de procedimientos de recolección estandarizados, son esenciales para minimizar las tasas de hemólisis y mejorar la fiabilidad de los resultados. Por lo tanto, debe existir una comunicación clara con los médicos que solicitan las pruebas para que tomen una decisión adecuada sobre cómo interpretar la hemólisis (15).

Dada la escasa bibliografía sobre el análisis de interferencias de hemólisis en los ensayos llevados a cabo en Atellica® Solution, con este estudio pretendemos aportar evidencia en cuanto a las decisiones a adoptar en presencia de este tipo de interferencia.

Limitaciones

Las limitaciones de este estudio derivan del empleo de la base de datos de variación biológica, ya que muchas de ellas podrían ser consideradas como "provisionales" (12), por lo que estos resultados han de ser revisados con cada actualización de la base de datos.

El estudio se ha realizado en muestras con una concentración del analito próxima a los valores de decisión clínica. En algunos casos, el efecto de la interferencia no solo depende de la concentración de la sustancia interferente, sino también de la concentración del analito, por lo que convendría realizar el estudio de interferencias a diferentes concentraciones de analito.

BIBLIOGRAFÍA

- López Martínez R, Alonso Nieva N, Serrat Orús N, Gella Tomás FJ, Boned Juliani B, Canalias Reverter F, et al. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. Documento Técnico. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2013.
- Gómez Rioja R, Alsina Kirchner MJ, Álvarez Funes V, Barba Meseguer N, Cortés Rius M, Llopis Díaz MA, et al. Hemólisis en las muestras para diagnóstico. *Rev Lab Clin* 2009;2(4):185-95. DOI: 10.1016/j.labcli.2009.08.002
- Lima-Oliveira G, Volanski W, Lippi G, Picheth G, Guidi GC. Pre-analytical phase management: a review of the procedures from patient preparation to laboratory analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77(3):153-63.
- García Aguilar GD, Pico Picos MA, Quintana Hidalgo L, Cabrera Argany A, Lorenzo Medina M, Aguilar Doreste JA. Utilidad de los índices séricos para la valoración de las interferencias causadas por la hemólisis y la bilirrubina en la medición de distintos constituyentes bioquímicos. *Química Clínica* 2007;26(4):196-201.
- Lippi G, Banfi G, Buttarello M, Ceriotti F, Daves M, Dolci A, et al. Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:728-36. DOI: 10.1515/CCLM.2007.174
- Lippi G, Salvagno GL, Poli G, Gelati M, Favaloro EJ. Assessment of Plasma Sample Quality on Siemens Atellica COAG 360 System. *Semin Thromb Hemost* 2019;45(3):315-8. DOI: 10.1055/s-0037-1621718
- López Martínez R, Alonso Nieva N, Serrat Orús N, Gella Tomás FJ, Boned Juliani B, Canalias Reverter F, et al. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. Documento Técnico. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2013.
- Dolci A, Panteghini M. Harmonization of automated hemolysis index assessment and use: Is it possible? Alberto Dolci Mauro Panteghini. *Clinica Chimica Acta* 2014;432:35-43.
- Ricos C, Álvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, et al. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500. DOI: 10.1080/00365519950185229
- Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington, DC: AACC Press; 2001.
- Steen G, Klerk A, van der Laan K, Eppens EF. Evaluation of the interference due to haemoglobin, bilirubin and lipids on Immulite 2500 assays: a practical approach. *Ann Clin Biochem* 2011;48:170-5. DOI: 10.1258/acb.2010.010187
- Simundic A, Topic E, Nikolac N, Lippi G. Hemolysis detection and management of hemolyzed specimens, *Biochem Med* 2010;20(2):154-9. DOI: 10.11613/BM.2010.018
- Cadamuro J, Mrazek C, Haschke-Becher E, Sandberg S. To report or not to report: a proposal on how to deal with altered test results in hemolytic samples. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(8):1109-11.
- Pineda-Tenor D, Prada de Medio E, Belinchón Torres PM, Gascón Luna F, Morales García LJ, Lorenzo Lozano MC, et al. Handling the altered test results of hemolyzed samples. Recommendations of the Quality, Management, Safety and Evidence Committee (CCGSE) of the Spanish Association of Medical Biopathology and Laboratory Medicine (AEBM-ML). *Clin Chem Lab Med* 2018;56(1):e1-e4. DOI: 10.1515/cclm-2017-0354
- Pineda-Tenor D, Prada de Medio E, Belinchón Torres PM, Gascón Luna F, Morales García LJ, Lorenzo Lozano MC, et al. Recomendación del uso de ecuaciones de corrección de valores de potasio en presencia de interferencia por hemólisis. Documento Consenso. *Rev Lab Clin* 2016;9(4):177-83.