



Revisión

Interferencias analíticas en el laboratorio clínico y su impacto en la precisión diagnóstica

Analytical interferences in the clinical laboratory and their impact on diagnostic accuracy

David Ceacero-Marín^{1*}, Gema García-de la Rosa^{2**}, Arancha Martí Martínez^{3**},
Lucía Vicente Pérez^{4*}, Elena Juárez López^{5*}, Amaia Lope-Martínez^{3**}

¹Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge. ²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. ³Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia. València. ⁴Servicio de Análisis clínicos. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona. ⁵Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria

Recibido: 09/12/2023
Aceptado: 19/12/2023

Correspondencia: David Ceacero-Marín. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge. Carrer de la Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: dceacerom@hotmail.com

Palabras clave:

Mejora de la calidad. Errores diagnósticos.
Seguridad del paciente.

RESUMEN

En el ámbito del laboratorio clínico, la obtención de resultados exactos y precisos es fundamental para llevar a cabo diagnósticos adecuados y realizar un seguimiento apropiado de enfermedades. La comprensión de las interferencias endógenas, exógenas y asociadas a inmunoensayos desempeña un papel crucial en la mejora de la precisión de los resultados. Este enfoque busca fomentar una práctica clínica más precisa y respaldar la toma de decisiones médicas basada en resultados de laboratorio robustos.

En esta revisión se abordan distintos tipos de interferencias y se realiza una evaluación de su impacto en la interpretación de los resultados clínicos. Se resalta la importancia de identificar y de mitigar estas interfe-

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

David Ceacero-Marín y Gema García-de la Rosa han contribuido por igual como primeros autores.

**En representación de la Asociación Española del Laboratorio Clínico (AEFA).*

***En representación de la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML).*

DOI: 10.20960/revmedlab.00202

Ceacero-Marín D, García-de la Rosa G, Martí Martínez A, Vicente Pérez L, Juárez López E, Lope-Martínez A. Interferencias analíticas en el laboratorio clínico y su impacto en la precisión diagnóstica. Rev Med Lab 2023;4(3):92-105

rencias para garantizar la precisión diagnóstica, contribuyendo así a la mejora continua de la calidad en los procesos analíticos del laboratorio clínico con el objetivo de reducir los errores en la medición de las diferentes magnitudes.

Keywords:

Quality improvement. Diagnostic errors.
Patient safety.

ABSTRACT

In the clinical laboratory setting, accurate and precise results are essential for proper diagnosis and monitoring of diseases. Understanding endogenous, exogenous and immunoassay-associated interferences plays a crucial role in improving the accuracy of results. This approach aims to promote more accurate clinical practice and support medical decision-making based on robust laboratory results.

In this review, different types of interferences are addressed, and an assessment of their impact on the interpretation of clinical results is conducted. The importance of identifying and mitigating these interferences is emphasized to ensure diagnostic accuracy, thereby contributing to continuous quality improvement in clinical laboratory analytical processes with the aim of reducing errors in the measurement of different quantities.

INTRODUCCIÓN

La actividad desarrollada por el laboratorio clínico representa una parte esencial en la toma de decisiones clínicas, especialmente en los procesos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de enfermedades (1,2). Sin embargo, para obtener resultados precisos y veraces es esencial abordar y comprender las interferencias analíticas, entendiéndose estas como cualquier factor o sustancia que altera las mediciones realizadas en un laboratorio clínico, lo que puede conducir a diagnósticos erróneos o a decisiones clínicas inapropiadas (3).

Los diferentes tipos de interferencias pueden surgir de fuentes endógenas, exógenas y asociadas a inmunoensayos y afectar de diversas maneras al método analítico que se realice. Esta revisión se enfoca en las interferencias analíticas en el laboratorio clínico y su impacto en las mediciones realizadas. Además, se discutirán estrategias para detectar y mitigar las interferencias analíticas con un enfoque basado en la mejora de la calidad de los resultados.

FUENTES DE INTERFERENCIA ENDÓGENAS

La hemólisis, la ictericia y la lipemia son las interferencias analíticas endógenas más frecuentes en la práctica clínica.

Los avances tecnológicos en este campo han facilitado la detección automatizada de estos tres interferentes. La espectrofotometría se emplea como técnica analítica principal, en la que cada uno de estos índices exhibe un espectro de absorbancia con longitudes de onda específicas (4) (Fig. 1).

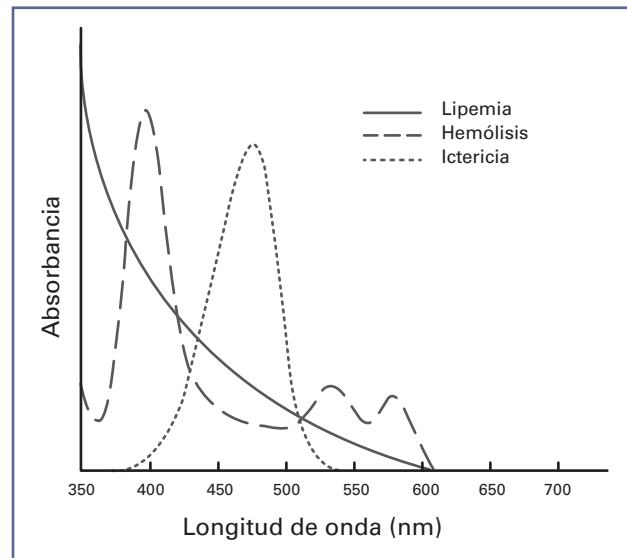


Figura 1 – Espectro de absorbancia de los índices séricos. Adaptado de Simundic AM y cols. (5).

Hemólisis

La comprensión y el control de la hemólisis es fundamental en el laboratorio clínico debido a su alta incidencia como error preanalítico. Esta interferencia puede ocurrir tanto *in vivo* como *in vitro*.

La hemólisis *in vivo* se refiere a la destrucción de los eritrocitos dentro del organismo antes de la recogida de la muestra para su análisis clínico. Esta condición generalmente se desencadena por factores patológi-

cos subyacentes (5). Esta, a su vez, se clasifica en hemólisis extravascular e intravascular. Algunas de las causas de la hemólisis son: infecciones, mecanismos autoinmunitarios, trastornos hereditarios, factores mecánicos, efectos tóxicos, quemaduras o coagulación intravascular diseminada (6).

La hemólisis *in vitro*, por otro lado, se origina debido a problemas en la manipulación de las muestras sanguíneas antes de su análisis (5), que podrían reducirse con una estandarización de los procedimientos preanalíticos (7). Esto puede ocurrir durante la venopunción, la extracción, el transporte o el almacenamiento de las muestras. Algunas de las causas más comunes incluyen el uso de agujas inadecuadas, un tiempo de aplicación del torniquete superior a 1 minuto, el método de transporte de las muestras (tubo neumático con respecto a entrega en mano) y el incorrecto llenado de los tubos (8).

Los mecanismos de interferencia debidos a la hemólisis pueden dividirse en cuatro categorías (5,6):

1. *Interferencia espectrofotométrica*. La hemoglobina absorbe fuertemente a 415, 540 y 570 nm, y la

oxihemoglobina entre 531 y 543 nm, lo que afecta a la concentración de analitos que se cuantifican en estas longitudes de onda (Fig. 1).

2. *Liberación de componentes celulares en la muestra*. Los componentes intracelulares de los eritrocitos difieren significativamente de los componentes presentes en suero/plasma. Algunos analitos se encuentran en concentraciones mucho más altas dentro de los eritrocitos (potasio, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina, ácido fólico, alanina aminotransferasa, creatinina, creatina cinasa (CK), hierro, lipasa, magnesio, urea y enolasa específica de neuronas) en comparación con el suero/plasma, mientras que otros están en concentraciones más bajas (albúmina, fosfatasa alcalina (ALP), cloruro, sodio, γ -glutamiltanspeptidasa y glucosa). Los analitos que muestran una diferencia de concentración de más de 10 veces entre los compartimentos intracelulares y extracelulares son los más afectados durante la hemólisis (9) (Tabla I).

Tabla I.		
Efecto de la hemólisis en diferentes magnitudes		
Magnitud		Efecto de la hemólisis
Aspartato-aminotransferasa (AST)	↑	La actividad analítica en los eritrocitos es 40 veces superior que en plasma. En sujetos con hemólisis puede haber un aumento en la actividad en el plasma
Bilirrubina	↓	Con el método Jendrassik-Grof se produce una disminución de la concentración de bilirrubina debido a que la actividad pseudoperoxidásica impide la formación del diazo-compuesto coloreado. Esta reacción puede producirse si la concentración de hemoglobina en plasma es mayor a 0,8 g/L
Creatinina cinasa (CK)	↑	La liberación de adenilato-cinasa de los eritrocitos incrementa la concentración catalítica de creatina-cinasa y de su isoenzima M. El resultado es un incremento de la señal medida
Hierro		La hemoglobina es potencialmente una gran fuente de hierro. Sin embargo, el efecto aditivo del hierro es insuficiente porque la unión hierro-porfirina es más intensa que la unión hierro-transferrina y los métodos de medida de la concentración de hierro solo miden el procedente de la transferrina
Proteínas	↑	La hemoglobina puede tener un efecto significativo en la medición total de proteínas
Ácido úrico	↓	Concentraciones muy elevadas de hemoglobina causan una disminución de la concentración de urato en plasma. El método de la uricasa-catalasa (reacción Kageyama) es más susceptible a esta interferencia que el método de la peroxidasa
Potasio	↑	La concentración intraeritrocitaria es 25 veces superior que en el plasma. La concentración se eleva a pesar de que el color rojo propio de la hemólisis <i>in vitro</i> no sea visible. Esto puede producirse si una muestra de sangre con una concentración de glucosa baja se almacena varias horas a temperatura ambiente
Fosfato	↑	Las células sanguíneas tienen una proporción alta de fosfato, del cual la mayor parte es orgánico. La adición de ésteres de fosfato al plasma puede producir una liberación de fosfato inorgánico, y como consecuencia, una concentración muy alta de fosfato. Por esta razón, el suero/plasma debería centrifugarse en dos horas
Electroforesis de proteínas en suero		Los complejos hemoglobina-haptoglobina migran entre las fracciones α_2 y β -globulinas. La hemoglobina libre se aprecia como una banda difusa en la fracción β

Adaptada de Thomas L y cols. (8).

3. *Dilución de la muestra.* Si la hemólisis es lo suficientemente pronunciada, puede causar un efecto de dilución para analitos que se encuentran en concentraciones más bajas en eritrocitos con respecto al plasma/suero. Sin embargo, generalmente la cantidad de dilución debida a la hemólisis es menos problemática que la contaminación observada a partir de componentes intracelulares altamente concentrados.

4. *Interferencia química.* Las sustancias liberadas de los eritrocitos, incluida la hemoglobina libre, pueden interferir en el análisis mediante la interacción con componentes del ensayo (10) a través de numerosos mecanismos directos e indirectos.

– Mecanismos directos:

Competencia por un sustrato u otros componentes del reactivo. La hemoglobina o sus componentes liberados pueden competir con los sustratos o reactivos utilizados en el ensayo. Esto puede generar una actividad falsamente elevada de ciertos analitos. Por ejemplo, cuando se produce hemólisis severa, la adenilato cinasa de los eritrocitos puede competir con la CK, lo que lleva a una lectura falsamente alta en la muestra (lo que lleva a una sobreestimación en la actividad de esta última), motivo por el que muchos ensayos de CK incluyen pentafofato de diadenosina para inhibir la actividad de la adenilato cinasa.

Inhibición de las reacciones del ensayo. La hemoglobina libre de células puede inhibir las reacciones químicas del ensayo. Por ejemplo, en el ensayo de bilirrubina Jendrassik-Grof, la hemoglobina libre de células puede inhibir la formación de color de diazonio que se utiliza para cuantificar la bilirrubina, lo que lleva a una lectura inexacta de la concentración de bilirrubina en la muestra.

– Mecanismos indirectos:

Precipitación del analito. El analito puede formar sólidos insolubles en la muestra, lo que dificulta su cuantificación y puede llevar a resultados inexactos. *Formación de complejos entre el analito y productos químicos liberados de los eritrocitos.* La hemoglobina o sus componentes pueden interactuar con los analitos y formar complejos químicos en la muestra. Estos complejos pueden alterar la capacidad de los analitos para reaccionar con los reactivos del ensayo.

Proteólisis. Se produce la degradación de proteínas en la muestra debido a la presencia de enzimas liberadas de los eritrocitos durante la hemólisis. La degradación de proteínas puede cambiar la estructura de los analitos y afectar a su capacidad de unirse a anticuerpos o reaccionar con reactivos específicos, lo que resulta en resultados inexactos.

1. Informar muestras hemolizadas con un comentario específico.
2. Establecer límites a partir de los cuales debe rechazarse el resultado de la prueba.
3. Utilizar métodos alternativos no influidos por la hemólisis.
4. Distinguir entre hemólisis *in vivo* o *in vitro*. La causa de la hemólisis puede afectar a la interpretación clínica y a las acciones a seguir. En presencia de hemólisis *in vitro*, se observa un aumento en las concentraciones de hemoglobina, ion potasio, lactato deshidrogenasa y AST, pero las concentraciones de haptoglobina y reticulocitos se mantienen dentro de los rangos fisiológicos esperados. La disminución de la concentración de haptoglobina y el aumento de reticulocitos son indicativos de hemólisis *in vivo* (9).
5. Tener en cuenta todos los aspectos preanalíticos relacionados.

Ictericia

La presencia de bilirrubina a elevadas concentraciones puede producir interferencias en la medición de distintas magnitudes. Hablamos de hiperbilirrubinemia cuando las concentraciones superan los 35 $\mu\text{mol/L}$ y de muestras ictericas cuando son mayores de 100 $\mu\text{mol/L}$. Serán estas últimas las que presenten mayor interés debido a sus implicaciones como interferente (12).

Las muestras ictericas producen las siguientes interferencias (12):

1. *Interferencias espectrales.* Al tratarse de un pigmento coloreado, los ensayos para su medición se basan en técnicas espectrofotométricas, absorbiendo la bilirrubina a 400-540 nm, con un pico a 460 nm (13) (Fig. 1). Cuando los analitos a determinar presentan una absorbancia a longitudes de onda cercanas, se produce una interferencia de tipo espectral debido a la pérdida de linealidad de los procedimientos de medida (11).

El método de medida de la creatinina pícrica (reacción de Jaffé) se da en condiciones alcalinas. En estas condiciones, la bilirrubina de las muestras ictericas se oxida a biliverdina (4), absorbiendo en longitudes de onda de unos 500 nm, una longitud de onda cercana a los 510 nm de la absorción de creatinina (14). En consecuencia, se presenta una interferencia negativa debido a que en concentraciones elevadas de bilirrubina se observa una disminución en la concentración aparente de creatinina (4).

Por otro lado, la medición de la ALP implica una reacción intermedia de formación de p-nitrofenol, componente que absorbe entre 405-480 nm y que se mide para determinar las concentraciones de ALP. Podría producirse un solapamiento con las longitudes de onda de medición de la bilirrubina de muestras ictericas, lo que produce una interfe-

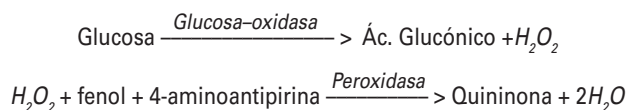
Técnicas para minimizar las interferencias por hemólisis

Actuar frente a muestras hemolizadas es crucial en el contexto de los análisis clínicos (11).

rencia negativa y lleva a la detección de una concentración menor de ALP (4).

2. *Interferencias químicas.* Los casos de interferencias químicas suelen deberse a la reactividad entre la bilirrubina y el intermediario de la reacción, que disminuye la concentración del cromógeno a medir (12). Ocurre en diversos métodos de medida, como los que se utilizan para la determinación de la glucosa, el colesterol, los triglicéridos, el ácido úrico y la creatinina enzimática (12).

Poniendo como ejemplo la glucosa, su reacción intermediaria es:



Una vez formada la quinona, a través de espectrofotometría, se mide su absorbancia a 492-550 nm (15). Concentraciones elevadas de bilirrubina interfieren con el método de glucosa oxidasa mediante la inhibición competitiva con el cromógeno por el peróxido de hidrógeno en la segunda reacción asociada a la peroxidasa (16), lo que interfiere negativamente en la medición de la glucosa.

Interfiere en el método de glucosa oxidasa mediante la inhibición por competición con el cromógeno por el peróxido de hidrógeno en la segunda reacción asociada a la peroxidasa.

Habitualmente hablamos de interferencias por ictericia, sin especificar si se producen por bilirrubina directa (BrD) o indirecta (Brl). Sin embargo, se ha visto que en algunos ensayos la interferencia por BrD es más fuerte, o incluso que las interferencias son de sentido opuesto. Es el caso de los triglicéridos, en los que elevadas concentraciones de BrD producen interferencia negativa, mientras que la Brl produce interferencia positiva, lo que determina una mayor concentración de triglicéridos en la muestra (13,17).

Como podemos observar, la ictericia es una interferencia analítica condicionada por un estado patológico del propio paciente y, por lo tanto, no es evitable. Ante muestras muy ictéricas podremos reducir su efecto aplicando distintos tratamientos.

En aquellos ensayos en los que se produzca una interferencia espectral, podremos determinar la absorbancia evitando el rango de medida de la bilirrubina, mientras que, si se producen interferencias químicas, podremos adicionar a la reacción componentes como ferrocianida, que establezca la reacción intermedia, o usar métodos de medición alternativos, como el de la glucosa-hexoquinasa en la determinación de glucosa (12). Pueden considerarse otras alternativas, como la dilución de la muestra (posible solo para análisis presentes en concentraciones suficientemente altas en suero) o analizar las magnitudes solicitadas con un método diferente en el que la ictericia no cause interferencia clínicamente significativa (10).

Lipemia

La lipemia se caracteriza por la aparición de turbidez en las muestras debido a la acumulación de lipoproteínas ricas en triglicéridos (18).

Dado que las lipoproteínas presentan variaciones en su tamaño, no todas contribuyen de manera equitativa a la turbidez. Las partículas de mayor tamaño, conocidas como quilomicrones, son las principales responsables de la turbidez en la muestra. Además, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), en concreto, las de tamaño mediano y grande, también provocan turbidez en la muestra y, por lo tanto, pueden provocar esta interferencia (19).

La frecuencia global de muestras lipémicas oscila entre el 0,5-2,5 %, en función del tipo de hospital y de la proporción de muestras de pacientes hospitalizados y ambulatorios (20).

La causa preanalítica más frecuente de la lipemia es no haber ayunado antes de la extracción de la muestra (21). Sin embargo, esta interferencia es clínicamente relevante cuando la concentración de triglicéridos es superior a 4,56 mmol/L (400 mg/dL) (22). En pacientes que han recibido recientemente terapia de emulsión lipídica intravenosa es común observar también esta interferencia (22).

La hipertrigliceridemia es otra de las principales causas, ya sea como resultado de un trastorno primario (hiperlipidemia de tipos I, IV o V) o de una causa secundaria, como enfermedad renal, alcoholismo, etc. (23).

Los mecanismos de interferencia por lipemia incluyen:

1. *Dispersión de la luz.* Las altas concentraciones en suero de estas lipoproteínas provocan una dispersión de la luz en todo el espectro visible (300-700 nm) (18) (Fig. 1). La dispersión depende del tamaño de partículas, de la concentración, del índice refractivo y de la longitud de onda utilizada; la dispersión es inversamente proporcional a la longitud de onda (24). Los métodos analíticos afectados por este mecanismo son espectrofotométricos, turbidimétricos y nefelométricos (18).
2. *Interferencia física y química.* Esta interferencia adquiere particular relevancia en los métodos electroforéticos. Bossuyt y cols. han documentado de manera detallada la interferencia ocasionada por la lipemia en la electroforesis capilar de proteínas séricas (25).
3. *Muestra no homogénea.* Tras la centrifugación de la muestra, las partículas contenidas en el suero/plasma se distribuirán en función de su densidad. Los quilomicrones y VLDL, debido a su baja densidad, se ubicarán en la parte superior del tubo de la muestra. Los analizadores, que generalmente obtienen la muestra de la parte superior del tubo, tomarán la muestra, lo que ocasiona una interferencia positiva en las concentraciones de aquellas magnitudes liposolubles y, por el contrario, una interferencia negativa en aquellas hidrosolubles (18,20).

4. *Efecto de desplazamiento de volumen.* Este mecanismo de interferencia afecta en gran medida a la medición de la concentración de sodio. La medición de otros electrolitos, como potasio o cloruro, también pueden verse afectada, aunque la interferencia suele carecer de relevancia clínica significativa (18). La mayoría de analizadores automatizados utilizan potenciometría indirecta para la medición de electrolitos. Este método (junto a la fotometría de emisión de llama), que mide la concentración de electrolitos en el volumen plasmático total (incluida la fase lipídica), da lugar a una concentración de electrolitos disminuida debido a la elevada dilución antes del análisis (normalmente de 1:20 a 1:34). Al aplicar este factor de corrección, se origina un error en la concentración de electrolitos.

Metodología para la medición de lipemia

1. *Inspección visual de la muestra.* A pesar de ser un método sencillo, la inexactitud y la gran variabilidad interindividual en las mediciones son desventajas importantes.
2. *Determinación de la concentración de triglicéridos.* Algunos laboratorios incluyen la medición de la concentración de triglicéridos para evaluar de forma aproximada la lipemia. Sin embargo, la correlación entre la turbidez y la concentración de triglicéridos no es correcta (18,20). Cabe destacar que la mayoría de los reactivos para la medición de la concentración de triglicéridos utiliza como método enzimático la oxidación del glicerol a fosfato de dihidroxiacetona, en la que la concentración de triglicéridos es proporcional a la velocidad de oxidación del glicerol. Por lo tanto, una concentración elevada de glicerol en la muestra proporcionará un falso aumento en la concentración de triglicéridos (pseudohipertrigliceridemia). Ha de tenerse en cuenta que una deficiencia genética de glicerol cinasa o glicerol-3-fosfato deshidrogenasa puede provocar esta hipertrigliceridemia y, por tanto, una pseudohipertrigliceridemia. Estos casos suelen asociarse con un índice lipémico bajo. Este hecho, junto a lo anteriormente comentado, nos indica que la medición de la concentración de triglicéridos no es el método ideal para evaluar la lipemia (20).
3. *Detección automática del índice lipémico.* Para su determinación, se realiza una dilución de la muestra del paciente en solución salina o tampón y, a continuación, se miden longitudes de onda específicas (entre 300-700 nm en función del analizador) (18). La medición del índice lipémico se basa en el comportamiento óptico de Intralipid®, una emulsión lipídica que, aunque simula la lipemia en muestras de suero, difiere en composición con los lípidos naturales (18). Entre las ventajas de la

detección automática del índice lipémico destaca la elevada reproducibilidad, la velocidad de procesamiento de las muestras y el bajo coste. En cambio, las desventajas son la falta de estandarización entre fabricantes para informar sobre el índice lipémico y los falsos positivos debidos a la elevada turbidez de la muestra por causas no lipídicas.

Aclaramiento de muestras lipémicas

En la mayoría de los casos, la interferencia por lipemia puede eliminarse o disminuirse mediante:

1. *Centrifugación de la muestra.* La ultracentrifugación (100.000 x g – 2.000.000 x g) es una metodología eficaz para separar las diversas lipoproteínas contenidas en la muestra. Sin embargo, debido al elevado coste, la mayoría de laboratorios no disponen de este método (20). En estos casos, la centrifugación a alta velocidad (10.000 x g-15.000 x g) permite separar lipoproteínas de gran tamaño (quilomicrones). Tras esta centrifugación, podremos obtener el infranadante y medir las diferentes magnitudes. Cabe destacar que la medición de magnitudes hidrófobas (hormonas, fármacos, etc.) provocará una disminución falsa del resultado (18). Ambos métodos previamente descritos se compararon sin que se observaran diferencias superiores al límite de interferencia clínicamente significativo (26).
2. *Métodos de extracción.* Los lípidos pueden extraerse usando solventes polares como el polietilenglicol (PEG), la ciclodextrina y el 1,1,2-triclorotrifluoroetano, uno de los más utilizados actualmente. Cabe destacar que este compuesto puede causar interferencias en la medición de algunas magnitudes, como proteínas totales, calcio, AST y proteína C reactiva (26).
3. *Métodos de dilución.* Los métodos que eliminan la fracción lipídica no son óptimos para la medición de magnitudes liposolubles. Realizar una dilución con el objetivo de eliminar la interferencia de turbidez es recomendable en estos casos (20). Este método es especialmente interesante para reducir la interferencia en magnitudes hematimétricas con un diluyente isoosmótico, proceso conocido como reemplazo isovolumétrico (2).
4. *Metodologías alternativas.* La potenciometría directa o amperometría pueden utilizarse en la medición de iones o de creatinina. Por otro lado, magnitudes hemostasiológicas, como el tiempo de protrombina o el tiempo de tromboplastina parcial activada, pueden determinarse mediante métodos de detección de coágulos electromecánicos.

Se propone el siguiente diagrama de flujo para la gestión de muestras lipémicas (Fig. 2).

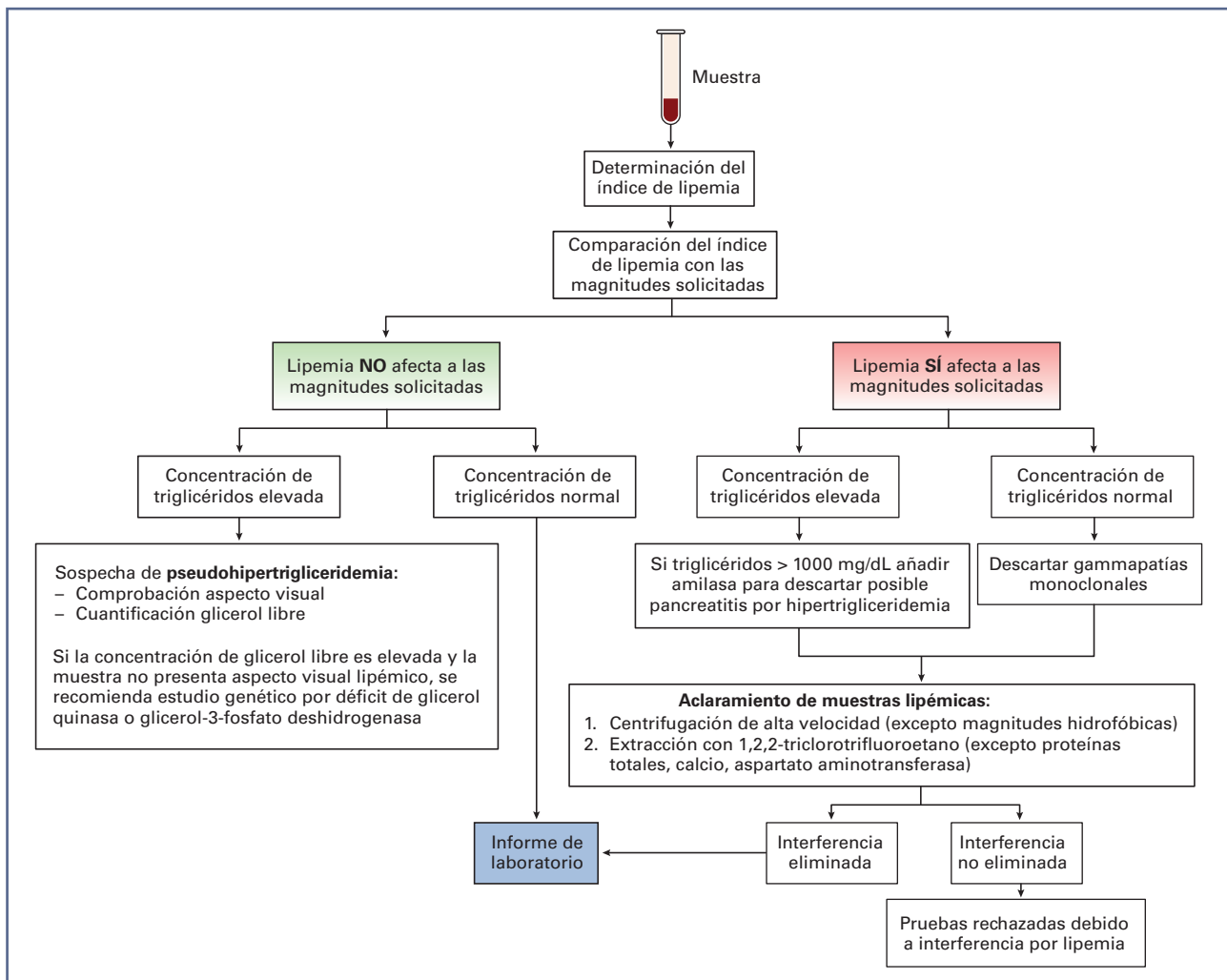


Figura 2 – Diagrama de flujo para la gestión de muestras lipémicas. Adaptado de Fernández-Prendes C y cols. (18) y Nikolac N y cols. (20).

Otras interferencias endógenas

Las enfermedades que cursan con trombocitosis o leucocitosis extremas pueden producir pseudohiperpotasemia, ya que durante el proceso de coagulación de la sangre los leucocitos y las plaquetas, ricos en potasio, lo liberan desde el espacio intracelular al extracelular. La detección de la existencia de pseudohiperpotasemia es fundamental, ya que, si esta condición no se identifica adecuadamente y se aplica tratamiento, este puede llegar a provocar hipopotasemias severas. Del mismo modo, las hipopotasemias enmascaradas provocan que los pacientes no reciban el suplemento de potasio que deberían. El laboratorio clínico puede ayudar a evitar el manejo inadecuado del paciente analizando las concentraciones de plaquetas antes de informar de concentraciones elevadas de potasio, especialmente en ausencia de fallo renal (urea y creatinina normales).

Para ello, puede hacerse uso de la capacidad de gestión de los sistemas informáticos disponibles, que pueden establecer algoritmos automatizados que retengan los valores de potasio o añadan comentarios informativos según los valores del hemograma (27). En la bibliografía se ha sugerido una concentración de plaquetas de entre $> 500 \times 10^3 /\mu\text{L}$ y $> 800 \times 10^3 /\mu\text{L}$ para retener el resultado de potasio y solicitar muestra de plasma (28).

Las macromoléculas como macroprolactina, macrotroponina, macroAST o macroB₁₂, entre otras, también pueden ser una fuente de interferencias analíticas. Estos compuestos de alto peso molecular resultan de la unión de múltiples moléculas mediante inmunoglobulinas y se han descrito tanto en métodos no inmunoenzimáticos como en inmunoenzimáticos (29-31). La precipitación con PEG es un método simple para eliminar la presencia de estos inmunocomplejos y evitar su interferencia. Para ello, se mezcla el suero de la paciente con PEG 6000

al 25 % en proporción 1:2 y se centrifuga para precipitar los complejos. Para una correcta interpretación analítica de los resultados se calcula el índice de recuperación del analito que estemos midiendo:

$$\text{Recuperación (\%)} = (\text{analito tras precipitación con PEG} \times 2 / \text{analito inicial}) \times 100$$

Si el índice de recuperación es < 40 %, se considera que hay una presencia significativa de la macromolécula; si es > 60 %, no hay presencia significativa, mientras que si se obtiene un índice del 40-60 %, el resultado es no concluyente y se recomienda realizar la confirmación por otras técnicas, como podría ser la cromatografía de filtración en gel (32).

FUENTES EXÓGENAS DE INTERFERENCIA

Las interferencias exógenas se caracterizan por la presencia de sustancias ajenas al organismo en las muestras analizadas.

Medicamentos

Se estima que la incidencia de interacciones entre medicamentos y pruebas de laboratorio afecta al 43 % de los pacientes (33). Según el mecanismo de acción, las interferencias ocasionadas por fármacos pueden cate-

gorizarse en dos grandes grupos: interferencias biológicas (*in vivo*) e interferencias químicas (*in vitro*) (3).

Las interferencias biológicas se originan como consecuencia de la actividad *in vivo* de medicamentos o sus metabolitos (10). En este caso, las modificaciones que pueden producirse en determinadas magnitudes analíticas se derivan del efecto farmacológico y reflejan el estado fisiológico del organismo. Por tanto, cualquier variación en la concentración de la magnitud medida no debe considerarse un error analítico (10).

Las interferencias analíticas *in vitro* pueden deberse a diversas causas, como las similitudes estructurales entre el fármaco original (o sus metabolitos) y el analito. Otra posible causa sería la catalización o la inhibición de etapas específicas de las reacciones químicas o inmuoquímicas involucradas en el análisis por parte de sustancias exógenas, entre otras (10).

Resulta complicado determinar con precisión cuáles de las interferencias analíticas inducidas por fármacos tienen una mayor relevancia clínica. Sin embargo, parece que los antibióticos son sus principales causantes (34,35). Las cefalosporinas son los fármacos más notificados como agentes interferentes en la medición de magnitudes como la glucosa y la creatinina en suero/plasma. En la tabla II se presentan algunos ejemplos adicionales de interferencias analíticas generadas por fármacos (34).

En la tabla III se recogen varias bases de datos en línea destinadas a recopilar información acerca de interferencias ocasionadas por medicamentos (34).

Tabla II.
Ejemplos de medicamentos que producen interferencias analíticas

Fármaco	Magnitud	Alteración	Mecanismo
Ácido ascórbico	Colesterol total	↓	Interacción negativa con la reacción de Trinder
	Triglicéridos	↓	
	Ácido úrico	↓	
	Creatinina	↑	Interacción positiva con la reacción de Jaffé
	Bilirrubina total	↓	
Paracetamol	Glucosa	↑	Valores falsamente elevados en la monitorización continua de glucosa
Cefalotina			
Cefazolina	Creatinina	↑	Interacción positiva con la reacción de Jaffé
Cefpiroma			
Ceftriaxona	Bilirrubina total	↑	Unión competitiva a la albúmina
Ciprofloxacino			
Levofloxacino	Glucosa	↑ / ↓	Variación de la homeostasis de la glucosa
Moxifloxacino			
Gatifloxacino			

(Continúa en página siguiente)

Tabla II (cont.).
Ejemplos de medicamentos que producen interferencias analíticas

Fármaco	Magnitud	Alteración	Mecanismo
Fluoxetina	Triglicéridos	↑	
Isoflurano	Bilirrubina total	↑	
Sevoflurano			
Ritonavir	Triglicéridos	↑	Incrementan la producción de lipoproteínas de muy baja densidad
Lopinavir			
Atazanavir			
Darunavir			
Simvastatina	Glucosa	↑	Variación de la secreción de insulina y del uso celular de glucosa
Atorvastatina			
Rosuvastatina			
Warfarina	Ácido úrico	↑	Aumento de la producción de ácido úrico

Adaptada de Katanić J y cols. (34).

Tabla III.
Bases de datos digital de interferencias ocasionadas por medicamentos

Base de datos	Dirección web
AACC Effects on Clinical Laboratory Tests (John Wiley and Sons, Inc., on behalf of the American Association for Clinical Chemistry)	https://clinfo.wiley.com/aaccweb/aacc/login
First DataBank MedKnowledge Database. Hearst Health Network	https://www.fdbhealth.com/solutions/medknowledge-drug-database
Dailymed database (The National Library of Medicine (NLM), a National Institutes of Health (NIH) institute)	https://www.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed
Exeter Clinical Laboratory. Blood Sciences department at the Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust, UK.	https://www.exeterlaboratory.com/blood-sciences
Drug effects in clinical chemistry (the Swedish Society for Clinical Chemistry in collaboration with the National Corporation of Pharmacies)	https://www.tryding.se
Multirec (Multirec Ltd, Turku, Finland)	https://www.multirec.fi/products/mr-dle

*Adaptado de Katanić J y cols. (29).

Los medios de contraste son otro tipo de interferente exógeno en las pruebas de laboratorio. Los yodados, como el iohexol, pueden provocar una formación inadecuada de la barrera de gel en los tubos de sangre, lo que puede afectar a las concentraciones de proteínas totales (36), de cobre, hierro, fosfato, bilirrubina y calcio (37).

Además, se conoce la interferencia producida por la administración intravenosa de medios de kontras-

te yodados sobre el estudio del proteinograma por electroforesis capilar. Este tipo de compuestos pueden ocasionar la aparición de un pico anormal en la fracción α -2 o β de las globulinas, simulando componentes monoclonales, desde 2 a 4 horas tras su administración. Esta interferencia se atribuye a la absorbancia a 214 nm de las proteínas y de dichos medios de contraste, ya que estos compuestos absorben

la luz en el ultravioleta lejano y alcanzan su máximo entre 237-244 nm (38).

Los agentes de contraste de gadolinio actúan como quelantes, lo que provoca una disminución del ión calcio, entre otros. También producen un sesgo negativo en la medición de la enzima convertidora de angiotensina y zinc (ensayo colorimétrico), así como un sesgo positivo en las determinaciones de creatinina (reacción de Jaffé) (35,37).

Suplementos naturales

Su impacto en las pruebas del laboratorio sigue siendo desconocido, a pesar de que se han documentado casos de interferencias entre la medición de digoxina y suplemento de ginseng debido a su similitud estructural (39).

Contaminantes de las muestras

Los tubos destinados para la recolección de sangre contienen una gran variedad de componentes, como tapones de goma, lubricantes, anticoagulantes, geles separadores, activadores de la coagulación, surfactantes y las propias paredes del tubo, que pueden producir interferencias analíticas (10).

En las situaciones en las que se recurre al uso del plasma es crucial tener en cuenta que los anticoagulantes utilizados pueden generar interferencias con otras determinaciones analíticas. En pacientes sometidos a hemodiálisis y que emplean tubos con sales de heparina, se ha registrado la presencia de concentraciones disminuidas de albúmina, lo que sugiere que la heparina podría inhibir la unión del verde de bromocresol a la albúmina, lo que provoca una disminución en la formación de complejos colorimétricos. El citrato trisódico se desaconseja en la medición de AST y ALP, ya que puede inhibir estas enzimas mediante la quelación de cationes (40).

Los geles separadores están compuestos por líquidos viscosos y agentes gelificantes, como dibencilideno sorbitol. Se ha informado de casos en los que estos geles han afectado a las concentraciones de analitos, especialmente en la determinación de fármacos hidrófobos como la fenitoína, el fenobarbital, la carbamazepina, la quinidina y la lidocaína, ya que pueden adsorberse, lo que resulta en una disminución de las concentraciones séricas del fármaco (40).

FUENTES DE INTERFERENCIA EN INMUNOENSAYOS

Los inmunoensayos, destacados por su rapidez, sencillez, rentabilidad, robustez y alta sensibilidad, se dividen en: inmunoensayos competitivos y no competitivos (también conocidos como inmunoensayos de tipo sándwich) (41) (Fig. 3i).

Las interferencias en los inmunoensayos pueden clasificarse en dos categorías: endógenas o exógenas.

Endógenas

Índices séricos

Existe una percepción general de que los inmunoensayos son menos susceptibles a la interferencia causada por la hemólisis en comparación con otras técnicas químicas (42). Sin embargo, algunos autores recomiendan que los laboratorios realicen estudios de interferencia por hemólisis en todos los protocolos de pruebas de laboratorio (42).

La hemólisis puede ser inaceptable para inmunoensayos de analitos relativamente lábiles como troponina T cardíaca (cTnT), insulina, glucagón, calcitonina, hormona paratiroidea (PTH), hormona adrenocorticotrópica y gastrina debido a la liberación de enzimas proteolíticas de eritrocitos que degradan estos analitos (43).

La lipemia puede interferir de forma no específica en algunos inmunoensayos, especialmente en aquellos realizados por nefelometría y turbidimetría. Las lipoproteínas pueden interferir en la reacción antígeno-anticuerpo de diversos inmunoensayos mediante la unión inespecífica a los anticuerpos del ensayo (20). En contraste, la ictericia de la muestra generalmente no afecta los inmunoensayos (44).

Presencia de anticuerpos

- *Autoanticuerpos*. Algunos autoanticuerpos están vinculados a neoplasias y enfermedades autoinmunes y en su mayoría son policlonales, pertenecen al isotipo de inmunoglobulina G (IgG) y con una afinidad variable. Su forma de interferencia más común involucra la creación de complejos circulantes de gran tamaño e inactivos desde el punto de vista fisiológico junto con el analito, como sucede con los anticuerpos antiprolactina y antihormona del crecimiento, que puede llevar a valores incorrectamente elevados (45).
- *Anticuerpos heterófilos*. Los anticuerpos heterófilos son aquellos anticuerpos endógenos con un amplio espectro de reactividad frente a múltiples antígenos heterogéneos, poco definidos y caracterizados por su falta de especificidad y afinidad (45). Cuando estos anticuerpos interferentes se manifiestan sin una causa inmunológica definida, se les conoce como *anticuerpos heterófilos*.

En los inmunoensayos, la interferencia heterófila es más comúnmente causada por los anticuerpos idiotípicos y el factor reumatoide. Este último es un componente presente en hasta un 10 % de la población adulta y no siempre está vinculado con una enfermedad clínica manifiesta. Además, tiene la capacidad de generar resultados falsos positivos en ensayos que miden una amplia gama de analitos, como la cTnT, la función tiroidea o anticuerpos específicos para el virus de la hepatitis C (44).

La interferencia puede manifestarse tanto en ensayos competitivos como, con mayor frecuencia, en los no competitivos (Fig. 3ii). En los ensayos no competitivos, los anticuerpos heterófilos interferentes presentes en el suero pueden interferir en la prueba al conectar el anticuerpo de captura y el anticuerpo de detección, lo que conduce a la generación de resultados falsos positivos. No obstante, también es posible que se originen resultados falsos negativos cuando el anticuerpo heterófilo se une al anticuerpo de captura o al conjugado, impidiendo así la formación del complejo con el analito a medir (45).

— *Anticuerpos antianimales en humanos.* Los anticuerpos antianimales en humanos (HAAA) son anticuerpos policlonales específicos que se generan en respuesta a un inmunógeno animal concreto, generalmente perteneciente a las clases de IgG o inmunoglobulina M (IgM). Estos anticuerpos tienen una fuerte afinidad por antígenos de una composición química particular y se producen en cantidades significativas (44).

La etiología de su presencia puede dividirse en dos tipos: iatrogénica (debido a tratamientos médicos como inmunoterapia, administración de contrastes radiológicos, vacunas contra agentes infecciosos y transfusiones de sangre) y no iatrogénica (por transferencia materna vía placentaria o contacto con animales, ya sea en granjas o domésticos). Es razonable anticipar un aumento significativo de este tipo de interferencia, considerando la creciente utilización de inmunoglobulinas de origen animal en la práctica médica (45).

Se han reportado casos de interferencia causada por anticuerpos antirratón en humanos (HAMA), que son los HAAA más prevalentes, en una variedad de análisis de analitos, que incluyen ensayos de marcadores cardíacos, pruebas de función tiroidea, evaluación de medicamentos y marcadores tumorales, entre otros. Dependiendo del ensayo y del analito en cuestión, la prevalencia de interferencia puede superar el $\geq 6\%$ (44).

— *Técnicas para minimizar las interferencias por anticuerpos.* Es importante fomentar la comunicación directa con los médicos y los fabricantes cuando se observa discrepancia entre los resultados y los hallazgos clínicos (43). En el contexto del laboratorio, se destacan los siguientes procedimientos y técnicas para identificar y eliminar interferencias debidas a anticuerpos cuando se sospechan (43,45):

1. Recopilar un historial que incluya cualquier exposición previa a preparaciones de anticuerpos monoclonales, contacto con animales o transfusiones que pudieran haberse utilizado con fines terapéuticos o de diagnóstico.
2. Realizar una evaluación inicial utilizando el mismo método para descartar posibles errores analíticos (imprecisiones en el pipeteo, lavados ineficaces, presencia de trazadores contaminados, etc).
3. Considerar la repetición de la prueba utilizando un método alternativo.

4. Valorar la opción de diluir la muestra debido a que la presencia de anticuerpos interferentes conduce a una no linealidad en los resultados.
5. Aplicar tratamientos previos a la muestra: cromatografía en gel o precipitación con PEG 6000 al 25 % en proporción 1:2 (44).
6. Adición de un agente bloqueador (46) disponible comercialmente: reactivo bloqueador de heterófilos (HBR; *scantibodies*) o reactivo inhibidor de inmunoglobulinas (IIR; *bioreclamation*) (44), formulaciones que contienen inmunoglobulinas con ligandos específicos dirigidas específicamente contra anticuerpos heterófilos para neutralizar su interferencia (47). Aunque los fabricantes suelen incorporar bloqueadores en sus reactivos para mitigar estos efectos, en muchas ocasiones resulta insuficiente para resolver este problema (44).

Efecto hook

El efecto *hook*, también conocido como *efecto gancho* o *efecto prozona*, es una de las causas de interferencia en los inmunoensayos (48), por ejemplo, en análisis de ferritina, de la hormona del crecimiento, gonadotropina coriónica humana (hCG), prolactina o serología microbiana, entre otros (44).

Este tipo de interferencia, característica de los inmunoensayos no competitivos (41), se origina a partir de concentraciones extremadamente elevadas de un analito o de un anticuerpo específico que saturan tanto los anticuerpos captadores como los detectores. En la mayoría de los casos, esta saturación impide que el anticuerpo de captura, el antígeno y el anticuerpo de detección formen una unión adecuada, lo que genera resultados inexactos, en su mayoría falsos negativos (48) (Fig. 3iii).

El efecto de gancho a dosis elevadas puede evitarse ajustando la proporción entre el antígeno de la muestra y el anticuerpo de reactivo a través de la dilución de la muestra (44).

Otras proteínas de unión

Existen otras proteínas que pueden influir en la unión de anticuerpos y generar interferencias en los inmunoensayos, entre las cuales se incluyen las paraproteínas, el complemento y la lisozima (44).

Las inmunoglobulinas monoclonales, conocidas como proteínas monoclonales o paraproteínas, se encuentran en aproximadamente el 1 % de la población mayor de 50 años. Con el avance de la edad, la prevalencia de estas proteínas aumenta significativamente, llegando a sobrepasar el 3 % en individuos mayores de 70 años (49). En consecuencia, las interferencias causadas por las paraproteínas son relativamente frecuentes y se estima que la prevalencia global de estas interferencias puede llegar a alcanzar un 3-4 % (10).

Dentro de las paraproteínas, la IgM suele ser la causa más común de estos problemas debido a su mayor peso molecular, que lleva a la formación de precipitados más densos (49). El mecanismo más comúnmente reportado para la interferencia en los ensayos se produce debido al aumento de la turbidez de la muestra, causado por la precipitación de la paraproteína, lo que afecta a las lecturas de absorbancia (50).

Biotina

La estreptavidina muestra una afinidad excepcionalmente alta por la biotina, por lo que este sistema se utiliza desde hace mucho tiempo en inmunoensayos para lograr alta sensibilidad, especificidad y precisión (43). Sin embargo, altas concentraciones de biotina en sangre pueden afectar a la precisión de ciertas pruebas médicas basadas en la unión de biotina y estreptavidina (51).

En un inmunoensayo no competitivo (Fig. 3iv), se combinan la muestra del paciente que contiene el analito de interés, los anticuerpos marcados para detección y los anticuerpos de captura biotinilados en un recipiente de reacción o en una superficie sólida con partículas magnéticas recubiertas de estreptavidina. Sin embargo, si la muestra contiene un exceso de biotina, esta se une también a los sitios de estreptavidina, lo que impide la formación de complejos entre el anticuerpo biotinilado, el anticuerpo de detección y el analito, lo que da lugar a una señal falsamente disminuida (43).

Algunas pruebas que pueden verse afectadas incluyen la hormona estimulante de la tiroides, hormonas glicoproteicas pituitarias, hCG, PTH, factor de crecimiento similar a la insulina-1, insulina, tiroglobulina, péptido C, ferritina, prolactina, antígeno prostático específico, etc. (51).

En un inmunoensayo competitivo (Fig. 3iv), si la muestra contiene un exceso de biotina, esta se adhiere

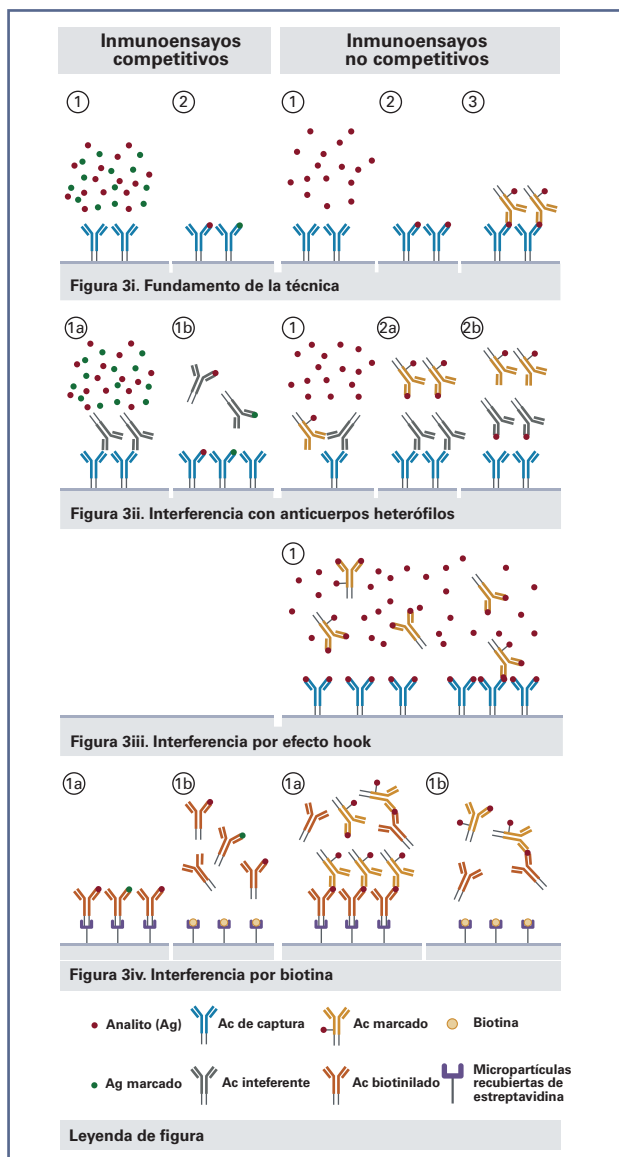


Figura 3. – Esquema de las principales interferencias en inmunoensayos. 3i: fundamento de la técnica. Inmunoensayos competitivos: 1. Se añade la muestra y el antígeno marcado para capturar el anticuerpo fijado en la fase sólida. 2. La muestra y el antígeno marcado compiten por el anticuerpo de captura. **Inmunoensayos no competitivos:** 1. Se añade la muestra para capturar el anticuerpo fijado en la fase sólida. 2. El antígeno de la muestra se une al anticuerpo de captura. 3. El anticuerpo marcado se une a otro sitio en el antígeno, formándose el inmunocomplejo. **3ii. interferencia con anticuerpos heterófilos. Inmunoensayos competitivos:** los anticuerpos pueden bloquear los anticuerpos de captura (1A) o el analito (1B), lo que da lugar a resultados falsamente elevados debido a que causan una señal más baja. **Inmunoensayos no competitivos:** los anticuerpos pueden entrecruzar los anticuerpos de captura y detección generando falsos positivos (1) o pueden evitar la formación del complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo al bloquear los anticuerpos de captura (2A) o el analito (2B), induciendo falsos negativos. **3iii: interferencia por efecto hook. Inmunoensayos no competitivos:** 1. Saturación de todos los sitios de unión, tanto de los anticuerpos de captura como de los marcados, que conduce a la escasa formación de inmunocomplejos, lo que genera falsos negativos. **3iv: interferencia por biotina. Inmunoensayos competitivos:** 1A. El anticuerpo biotinilado se unirá a la estreptavidina, la cual está unida a la fase sólida. El analito competirá con el analito marcado por la unión a los anticuerpos biotinilados. 1B. Si hay un exceso de biotina en la muestra, la biotina se unirá a los sitios de estreptavidina, bloqueando el anticuerpo biotinilado y, por lo tanto, el analito de interés. El anticuerpo biotinilado se unirá al analito, pero al no estar unido a la fase sólida, será eliminado durante el lavado, lo que generará una señal falsamente disminuida y, por tanto, falsos positivos. **Inmunoensayos no competitivos:** 1A. El anticuerpo biotinilado se unirá a la estreptavidina, que está unida a la fase sólida. El analito quedará unido entre el anticuerpo biotinilado y el anticuerpo marcado. 1B. Si hay un exceso de biotina en la muestra, la biotina se unirá a los sitios de estreptavidina, lo que impide la formación del complejo entre el anticuerpo biotinilado, el anticuerpo marcado y el analito. El anticuerpo marcado se unirá al analito de interés, pero al no estar unido a la fase sólida, será eliminado durante el lavado, lo que generará una señal falsamente disminuida y, por tanto, falsos negativos. Ac: anticuerpo; Ag: antígeno.

a los sitios de estreptavidina, lo que bloquea los sitios de unión del anticuerpo biotinilado. Esto genera una señal falsamente disminuida, lo que lleva a un resultado falsamente aumentado (43).

Algunas de las pruebas que pueden verse afectadas incluyen la 25-hidroxivitamina D, triyodotironina (T3) libre, tiroxina (T4) libre, T3 total, T4 total y cortisol (43).

Exógenas

Coágulos de fibrina

Las partículas de fibrina insoluble pueden interferir con las mediciones precisas en los análisis de laboratorio. Si no se detecta adecuadamente la presencia de fibrina en una muestra durante el análisis, existe un alto riesgo de obtener resultados falsos positivos, ya que la fibrina insoluble puede unirse no específicamente a componentes del ensayo, lo que genera mediciones inexactas (10).

Arrastre

El fenómeno de arrastre de muestra se produce debido a un deficiente proceso de lavado de la sonda y de las cubetas, lo que impide que el instrumento elimine eficazmente cualquier residuo y genere una interferencia, principalmente aditiva (3).

Según las directrices de la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) (52), las pruebas de arrastre de muestra se realizan ejecutando al menos dos repeticiones de una muestra con una alta concentración de un analito, seguidas de al menos tres ejecuciones de una muestra con una baja concentración del mismo analito. Las directrices establecidas por el Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) (53) recomiendan la ejecución de cuatro análisis consecutivos en dos tipos de muestras con diferentes niveles de concentración del analito en cuestión. Cuando la limpieza de la sonda del instrumento no se lleva a cabo de manera adecuada, los resultados en la muestra con baja concentración del analito pueden mostrar valores más altos y se observará una tendencia gradual hacia la disminución de los resultados posteriores.

Esta interferencia adquiere particular relevancia cuando se encuentra cercano al límite de cuantificación, especialmente de marcadores cardíacos, tumorales y enfermedades infecciosas (10).

CONCLUSIONES

La convergencia entre metodologías analíticas y la colaboración interdisciplinaria entre especialistas, respaldada por una creciente digitalización y automatización en el campo de la Medicina de Laboratorio, incluyendo la integración de la inteligencia artificial en el análisis

de datos clínicos altamente complejos, emerge como el camino hacia la mejora de la precisión y la constante optimización de los procedimientos de laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

- Hicks AJ, Carwardine ZL, Hallworth MJ, Kilpatrick ES. Using clinical guidelines to assess the potential value of laboratory medicine in clinical decision-making. *Biochem Med (Zagreb)* 2021;31:010703. DOI: 10.11613/BM.2021.010703
- Ferraro S, Braga F, Panteghini M. Laboratory medicine in the new healthcare environment. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:523-33. DOI: 10.1515/cclm-2015-0803
- Dimeski G. Interference testing. *Clin Biochem Rev* 2008;29(Suppl.1):S43-8.
- Cano-Corres R, Sole-Enrech G, Aparicio-Calvente MI. Definition of icteric interference index for six biochemical analytes. *Biochem Med (Zagreb)* 2023;33(2):020702. DOI: 10.11613/BM.2023.020702
- Simundic AM, Baird G, Cadamuro J, Costelloe SJ, Lippi G. Managing hemolyzed samples in clinical laboratories. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020;57(1):1-21. DOI: 10.1080/10408363.2019.1664391
- Marqués-García F. Methods for Hemolysis Interference Study in Laboratory Medicine - A Critical Review. *EJIFCC* 2020;31(1):85-97.
- Wan Azman WN, Omar J, Koon TS, Tuan Ismail TS. Hemolyzed Specimens: Major Challenge for Identifying and Rejecting Specimens in Clinical Laboratories. *Oman Med J* 2019;34(2):94-8. DOI: 10.5001/omj.2019.19
- McCaughey EJ, Vecellio E, Lake R, Li L, Burnett L, Chesher D, et al. Key factors influencing the incidence of hemolysis: A critical appraisal of current evidence. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017;54(1):59-72. DOI: 10.1080/10408363.2016.1250247
- Thomas L. Hemolysis Como Influencia Y Factor de Interferencia. *EJIFCC* 2002;13(4):107-13.
- Rifai N, Horvath AR, Wittwer C. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 6.a ed. Filadelfia, PA (EE. UU): Saunders; 2021.
- Heireman L, Van Geel P, Musger L, Heylen E, Uyttenbroeck W, Mahieu B. Causes, consequences and management of sample hemolysis in the clinical laboratory. *Clin Biochem* 2017;50(18):1317-22. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.09.013
- 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.
- Farrell CJ, Carter AC. Serum indices: managing assay interference. *Ann Clin Biochem* 2016;53(Pt5):527-38. DOI: 10.1177/0004563216643557
- Huidobro EJP, Tagle R, Guzmán AM. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Rev Méd Chile* 2018;146(3):344-50. DOI: 10.4067/s0034-98872018000300344
- Holme DJ, Peck H. *Bioquímica Analítica*. Zaragoza: Ed. Acribia; 1983. p. 34-83.
- Izquierdo F, Fatela D, Chueca MP, Díaz M. Detección de interferencias y otros errores en la medición de la glucemia en glucómetros portátiles. Documentos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Documento SEQC; 2012.
- Uldall A, Loikkanen M, Olafsdottir E, Örnemark U, Nordin G, Steensland H. Effects of haemoglobin and bilirubin on some common serum analysis. *Nordic interference study March* 2002. *NQLM* 2003;1-7.
- Fernández-Prendes C, Castro Castro MJ, Sánchez Navarro L, Rapún Mas L, Morales-Indiano C, Arrobas Velilla T. Manejo de muestras lipémicas en el Laboratorio Clínico. *Adv Lab Med* 2023;4(1):16-27. DOI: 10.1515/almed-2022-0083

19. Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, Wallace P, Huttoet A, et al. Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 2003;52(2):453-62. DOI: 10.2337/diabetes.52.2.453
20. Nikolac N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. *Biochem Med (Zagreb)* 2014;24(1):57-67. DOI: 10.11613/BM.2014.008
21. Guidi GC, Simundic AM, Salvagno GL, Aquino JL, Lima-Oliveira G. To avoid fasting time, more risk than benefits. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(10):e261-4. DOI: 10.1515/cclm-2014-1013
22. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37(25):1944-58. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw152
23. Mainali S, Davis SR, Krasowski MD. Frequency and causes of lipemia interference of clinical chemistry laboratory tests. *Pract Lab Med* 2017;8:1-9. DOI: 10.1016/j.plabm.2017.02.001
24. Kroll MH. Evaluating interference caused by lipemia. *Clin Chem* 2004;50(11):1968-9. DOI: 10.1373/clinchem.2004.038075
25. Bossuyt X, Schiettekatte G, Bogaerts A, Blanckaert N. Serum protein electrophoresis by CZE 2000 clinical capillary electrophoresis system. *Clin Chem* 1998;44(4):749-59. DOI: 10.1093/clinchem/44.4.749
26. Castro-Castro MJ, Candás-Estébanez B, Esteban-Salán M, Calmarza P, Arrobas-Velilla T, Romero-Román C, et al. Removing Lipemia in Serum/Plasma Samples: A Multicenter Study. *Ann Lab Med* 2018;38(6):518-23. DOI: 10.3343/alm.2018.38.6.518
27. González N, Castañeda A, Prieto S. Reglas automatizadas en el sistema informático del laboratorio para la detección de pseudohiperpotasemias. *Rev Med Lab* 2023;4(1):43-4.
28. Ong YL, Deore R, RI-Agnaf M. Pseudohyperkalaemia is a common finding in myeloproliferative disorders that may lead to inappropriate management of patients. *Int J Lab Hematol* 2010;32:e151-7. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2008.01114.x
29. Biagetti B, Ferrer R, Alfayate R, Álvarez E, Berlanga E, Casals G, et al. Macroprolactin: From laboratory to clinical practice. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2022;69(1):63-9. DOI: 10.1016/j.endien.2022.01.001
30. Michielsen EC, Bisschops PG, Janssen MJ. False positive troponin result caused by a true macrotroponin. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(5):923-5. DOI: 10.1515/CCLM.2011.147
31. Soleimani R, Favresse J, Roy T, Gruson D, Fillée C. Macro vitamin B12: an underestimated threat. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(3):408-15. DOI: 10.1515/cclm-2019-0999
32. Rivero, A, García-Calvo, A. Diagnóstico bioquímico de la hiperprolactinemia monomérica. *An Sist Sanit Navar* 2011;34(2):145-52. DOI: 10.4321/S1137-66272011000200002
33. Hicks AJ, Carwardine ZL, Hallworth MJ, Kilpatrick ES. Using clinical guidelines to assess the potential value of laboratory medicine in clinical decision-making. *Biochem Med (Zagreb)* 2021;31(1):010703. DOI: 10.11613/BM.2021.010703
34. Katanić J, Stanimirov B, Sekeruš V, Đanić M, Pavlović N, Mikovet M, et al. Drug interference with biochemical laboratory tests. *Biochem Med (Zagreb)* 2023;33(2):020601.
35. Yao H, Rayburn ER, Shi Q, Gao L, Hu W, Li H. FDA-approved drugs that interfere with laboratory tests: A systematic search of US drug labels. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017;54(1):1-17. DOI: 10.1080/10408363.2016.1191425
36. Spiritus T, Zaman Z, Desmet W. Iodinated contrast media interfere with gel barrier formation in plasma and serum separator tubes. *Clin Chem* 2003;49(7):1187-9. DOI: 10.1373/49.7.1187
37. Otnes S, Fogh-Andersen N, Rømsing J, Thomsen HS. Analytical Interference by Contrast Agents in Biochemical Assays. *Contrast Media Mol Imaging* 2017;2017:1323802. DOI: 10.1155/2017/1323802
38. Lippi G, Daves M, Mattiuzzi C. Interference of medical contrast media on laboratory testing. *Biochem Med (Zagreb)* 2014;24(1):80-8. DOI: 10.11613/BM.2014.010
39. Baugher BW, Berman M, Dierksen JE, Armbruster DA, Dasgupta A. Digoxin immunoassays on the ARCHITECT i2000SR and ARCHITECT c8000 analyzers are free from interferences of Asian, Siberian, and American ginseng. *J Clin Lab Anal* 2015;29(1):1-4. DOI: 10.1002/jcla.21714
40. Bowen RA, Chan Y, Cohen J, Rehak NN, Hortin GL, Csako G, et al. Effect of blood collection tubes on total triiodothyronine and other laboratory assays. *Clin Chem* 2005;51(2):424-33. DOI: 10.1373/clinchem.2004.043349
41. Ghazal K, Brabant S, Prie D, Piketty ML. Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. *Ann Lab Med* 2022;42(1):3-23. DOI: 10.3343/alm.2022.42.1.3
42. Snyder JA, Rogers MW, King MS, Phillips JC, Chapman JF, Hammett-Stabler CA. The impact of hemolysis on Ortho-Clinical Diagnostic's ECI and Roche's elecsys immunoassay systems. *Clin Chim Acta* 2004;348(1-2):181-7. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.05.017
43. Sequeira, S. An Overview on Interference in Clinical Immunoassays: A Cause for Concern. *Hamdan Med J* 2019;12:158-64. DOI: 10.4103/HMJ.HMJ_3_19
44. Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. *Clin Biochem Rev* 2004;25(2):105-20.
45. Barceló Martín B. Interferencias analíticas en Inmunoensayos. *An Clin* 2007;32(2):47-52.
46. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem* 1999;45(7):942-56. Erratum in: *Clin Chem* 2000;46(10):1722. DOI: 10.1093/clinchem/45.7.942
47. Koshida S, Asanuma K, Kuribayashi K, Goto M, Tsuji N, Kobayashi D, et al. Prevalence of human anti-mouse antibodies (HAMAs) in routine examinations. *Clin Chim Acta* 2010;411(5-6):391-4. DOI: 10.1016/j.cca.2009.12.006
48. Warade J. Retrospective Approach to Evaluate Interferences in Immunoassay. *EJIFCC* 2017;28(3):224-32.
49. Nanda SK, Sarangi R, Ray L, Kumar A, Padhi S. Factitious Biochemical Reports which are Caused Due to Paraproteinaemia in Multiple Myeloma-A Case Report. *J Clin Diagn Res* 2013;7(2):350-2. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5173.2765
50. Çakir Ö, Yücel N, Köroğlu L, Temel Y, Bölük A, Orçun A. A paraprotein interference and its management in clinical laboratory. *Turk J Biochem* 2016; 41(2):127-30. DOI: 10.1515/tjb-2016-0020
51. Luong JHT, Male KB, Glennon JD. Biotin interference in immunoassays based on biotin-strept(avidin) chemistry: An emerging threat. *Biotechnol Adv* 2019;37(5):634-41. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.03.007
52. Haeckel R. IUPAC Proposals for the description and measurement of carry-over effects in clinical chemistry. *Pure Appl Chem* 1991;63(2):301-6. DOI: 10.1351/pac199163020301
53. Krouwer JS, Cembrowski GS, Tholen DW. EP10-A3-AMD Preliminary evaluation of quantitative clinical laboratory measurement procedures; Approved guideline, 2.^a ed. Wayne, USA: CLSI; 2014.