

- REVISTA DE -

MEDICINA DE LABORATORIO

ISSN (versión papel): 2660-7484

ISSN (versión electrónica): 2660-7638

Vol. 4 Núm. 3 | septiembre-diciembre 2023 | Págs. 85-116

Editorial

En busca de lo discordante 85
I. Molero Vilches

Original Breve

Portadores nasales en pacientes con infección por *Staphylococcus aureus*: riesgo de recurrencia 87
D. Carretero-Cepeda, J. Camacho-Marín, P. de Michelena-García, M.ª Á. Clari-Pons, D. Navarro-Ortega, J. Colomina-Rodríguez

Revisión

Interferencias analíticas en el laboratorio clínico y su impacto en la precisión diagnóstica 92
D. Ceacero-Marín, G. García-de la Rosa, A. Martí Martínez, L. Vicente Pérez, E. Juárez López, A. Lope-Martínez

Casos Clínicos

Strongyloides stercoralis en esperma 106
S. M. Lorenzo Hernández, F. J. Ruiz Cosano, C. Veintimilla Yáñez, E. M. Ferreira Pasos, M.ª R. Caro Narros

Producción ectópica de ACTH-SIADH 108
P. Sirera Sirera, V. González Bueno, M.ª E. Torregrosa Quesada, R. Alfayate Guerra

Neonato ingresado en UCI con crisis convulsivas 111
C. Urrutia González

Imágenes/Infografías

Interferencias analíticas en los laboratorios clínicos: situación actual 113
L. Sanmartín Fenollera, M. E. López Guío, L. Criado Gómez, D. Pineda Tenor, C. Lorenzo Lozano, F. Gascón Luna, A. L. Blázquez Manzanera, A. Cosmen Sánchez, M. E. Redín Sarasola, A. Fernández Alonso, S. Prieto Menchero, E. Prada de Medio

AEBM-ML
Asociación Española de
Biopatología Médica - Medicina de Laboratorio

AEFA
Asociación Española del Laboratorio Clínico

www.revistamedicinadelaboratorio.es



©AEBM-ML (2023)
©AEFA (2023)
©Arán Ediciones, S.L. (2023)

La *Revista de Medicina de Laboratorio* es una revista open access, lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario individual y sin fines comerciales. Los usuarios individuales están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI (Budapest Open Access Initiative) de open access. La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas

Esta revista se publica bajo la licencia CC BY-NC-SA (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)



ISSN electrónico: 2660-7638
ISSN papel: 2660-7484
Publicación cuatrimestral
Depósito legal: M-14367-2023

Edición y administración:



Arán Ediciones, S.L.
Castelló, 128, 1.º
Tel. +34 91 745 17 29
28006 Madrid (España)

Suscripciones:

Tarifa de suscripción anual (España):

Profesionales 95 € + IVA - Instituciones 120 € + IVA

Tarifa de suscripción anual (internacional):

250 € + IVA

Arán Ediciones, S.L.
Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid (España) - Teléfono: +34 91 745 17 29
Correo electrónico: suscripc@grupoaran.com

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Equipo Directivo

DIRECTOR

Dr. Enrique Rodríguez Borja
(Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia)
enrobor@gmail.com

EDITORA JEFE

Dra. M^a del Rosario Caro Narrós
(Complejo Asistencial de Segovia, Segovia)
rcaro@saludcastillayleon.es

EDITORES

Dra. Montserrat González Estecha
(Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid)
montse@cmapx.net

Dr. Joan Batista Castellví
(Consultor Senior en Medicina de Laboratorio,
Tarragona)
jbatista@tinet.cat

Editores Asociados

Díaz-Flores Estévez, Felicitas
(Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. San
Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife)
fdiazflo@ull.edu.es/fdiaest@gobiernodecanarias.org

Gil Ruiz, María Teresa
(Hospital General Nuestra Señora del Prado
de Talavera de la Reina, Toledo)
tgruiz@sescam.jccm.es

Kabaroglu, Ceyda
(Department of Clinical Biochemistry. School of
Medicine. Ege University. Izmir, Turkey)
ckabaroglu@gmail.com

Laserna Mendieta, Emilio
(Unidad de Investigación del Hospital General
de Tomelloso, Ciudad Real. Instituto
de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario
de La Princesa, Madrid)
ejlaserna@gmail.com

López Gómez, Juan Manuel
(Hospital Univ. de Badajoz, Badajoz)
lopezhospi@gmail.com

Martínez Triguero, María Luisa
(Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia)
martinez_mlutri@gva.es

Pérez García, Lourdes
Laboratorio de Análisis Clínicos.
Complejo Asistencial de Palencia. Palencia

Pineda Tenor, Daniel
(Hospital de Antequera. Área de Gestión Sanitaria
Norte de Málaga)
dpinedatenor@gmail.com

Villalta Robles, Victoria
(Complejo Asistencial de Segovia. Segovia)
villaltarobles@gmail.com

Consejo Asesor

Rui Manuel Amaro Pinto
Profesor en la Facultad de Farmacia.
Universidad de Lisboa. Portugal

Adela Castañeda de la Mata
Especialista en Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario de Fuenlabrada.
Fuenlabrada, Madrid. España

Gilbert C. Faure
MD, PhD. Laboratoire d'Immunologie.
Faculté de Médecine.
Université Lorraine and CHU Nancy. France

Jesús Miguel García-Foncillas
Director, Translational Oncology Division.
Research Institute FJD-UAM. Madrid, España

Montserrat González Estecha
Jefe de Servicio de Bioquímica Clínica.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid, España

Juan Miguel Guerrero Montávez
Jefe de Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Catedrático
vinculado a la Universidad de Sevilla. Sevilla, España

Gustav Kovac
Slovak Medical University: Institute of Chemistry,
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.
Bratislava, Slovak Republic

Vesna Kusec
MD PhD. University Hospital Centre Zagreb. Clinical
Institute of Laboratory Diagnosis Zagreb. Croatia

Juan Ernesto del Llano-Señaris
Presidente de la Fundación Gaspar Casal.
Madrid, España

Franklin Marques
Profesor de la Facultad de Farmacia. Universidad
de Porto. Laboratorio de Bioquímica. Porto, Portugal

Luis Nogueira Martins
Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa.
Lisboa, Portugal

Leverton Ortiz Cáceres
Jefe del Laboratorio Clínico. Hospital de la Serena.
Chile

Wytze Pier Oosterhuis
Zuyderland Medical Center. Heerlen/Sittard.
The Netherlands

M.^a del Carmen Pasquel
Directora General Revista DIV/RIA/IFCC.
Asesora Regional de la Fundación Wiener. Ecuador

Patrick Twomey
Professor. Consultant Chemical Pathologist.
Head of Department/Laboratory Director for Clinical
Chemistry. St. Vincent's University Hospital.
Dublin, Ireland

Roberto Verna
MD PhD. Professor Faculty of Medicine.
Sapienza University of Rome. President of World
Association of Societies of Pathology and
Laboratory Medicine. President of World Pathology
Foundation. Rome, Italy



María S. Pacheco Delgado

**Presidente de la Asociación Española
de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML)**



Antonio Rider Pérez

**Presidente de la Asociación Española
del Laboratorio Clínico**





- REVISTA DE - MEDICINA DE LABORATORIO

www.revistamedicinadelaboratorio.es

Vol. 4 Núm. 3 | septiembre-diciembre 2023

Sumario

Editorial

En busca de lo discordante 85
I. Molero Vilches

Original Breve

Portadores nasales en pacientes con infección por *Staphylococcus aureus*:
riesgo de recurrencia 87
*D. Carretero-Cepeda, J. Camacho-Marín, P. de Michelena-García, M.ª Á. Clari-Pons,
D. Navarro-Ortega, J. Colomina-Rodríguez*

Revisión

Interferencias analíticas en el laboratorio clínico y su impacto en la precisión
diagnóstica 92
*D. Ceacero-Marín, G. García-de la Rosa, A. Martí Martínez, L. Vicente Pérez,
E. Juárez López, A. Lope-Martínez*

Casos Clínicos

Strongyloides stercoralis en esperma 106
*S. M. Lorenzo Hernández, F. J. Ruiz Cosano, C. Veintimilla Yáñez,
E. M. Ferreira Pasos, M.ª R. Caro Narros*

Producción ectópica de ACTH-SIADH 108
P. Sirera Sirera, V. González Bueno, M.ª E. Torregrosa Quesada, R. Alfayate Guerra

Neonato ingresado en UCI con crisis convulsivas 111
C. Urrutia González

Imágenes/Infografías

Interferencias analíticas en los laboratorios clínicos:
situación actual 113
*L. Sanmartín Fenollera, M. E. López Guío, L. Criado Gómez, D. Pineda Tenor,
C. Lorenzo Lozano, F. Gascón Luna, A. L. Blázquez Manzanera, A. Cosmen Sánchez,
M. E. Redín Sarasola, A. Fernández Alonso, S. Prieto Menchero, E. Prada de Medio*



- REVISTA DE -
**MEDICINA DE
LABORATORIO**

www.revistamedicinadelaboratorio.es

Vol. 4 No. 3 | September-December 2023

Summary

Editorial

In search of the discordant 85
I. Molero Vilches

Brief Original

Nasal screening in patients with *Staphylococcus aureus* infection: risk of recurrence 87
D. Carretero-Cepeda, J. Camacho-Marín, P. de Michelena-García, M.ª Á. Clari-Pons, D. Navarro-Ortega, J. Colomina-Rodríguez

Review

Analytical interferences in the clinical laboratory and their impact on diagnostic accuracy 92
D. Ceacero-Marín, G. García-de la Rosa, A. Martí Martínez, L. Vicente Pérez, E. Juárez López, A. Lope-Martínez

Case Reports

Strongyloides stercoralis in sperm 106
S. M. Lorenzo Hernández, F. J. Ruiz Cosano, C. Veintimilla Yáñez, E. M. Ferreira Pasos, M.ª R. Caro Narros

Ectopic production of ACTH-SIADH 108
P. Sirera Sirera, V. González Bueno, M.ª E. Torregrosa Quesada, R. Alfayate Guerra

Neonate admitted in ICU with seizures 111
C. Urrutia González

Images/Infographics

Analytical interferences in clinical laboratories: current status 113
L. Sanmartín Fenollera, M. E. López Guío, L. Criado Gómez, D. Pineda Tenor, C. Lorenzo Lozano, F. Gascón Luna, A. L. Blázquez Manzanera, A. Cosmen Sánchez, M. E. Redín Sarasola, A. Fernández Alonso, S. Prieto Menchero, E. Prada de Medio



En busca de lo discordante

In search of the discordant

Asegurar la calidad en la Medicina de Laboratorio es un proceso en constante evolución, representado metafóricamente como “un viaje inacabado” hacia la mejora continua. La necesidad imperante de supervisar, evaluar y perfeccionar los estándares en los laboratorios clínicos ha ido en aumento en consonancia con los avances tecnológicos. Los resultados aportados por el laboratorio clínico son de gran importancia en la gestión integral de pacientes y a la hora tomar decisiones clínicas, puesto que la calidad de las pruebas y los informes resultantes son esenciales para garantizar un diagnóstico preciso, un tratamiento adecuado, el seguimiento de la salud, la prevención y la detección temprana (1).

Sin embargo, los resultados de las pruebas pueden verse afectados por una variedad de factores, entre los que las interferencias analíticas son uno de los problemas más generales a los que se enfrentan los profesionales en el ámbito de la Medicina de Laboratorio.

La tasa general de error en los resultados de laboratorio es un fenómeno complejo y multifactorial. Aunque la contribución menor puede atribuirse a los errores analíticos, incluidas las interferencias en los métodos de medición, su importancia no debe subestimarse, ya que cualquier tipo de ensayo o prueba puede ser susceptible a ellas debido a la dificultad de lograr la perfección en los ensayos analíticos y dada la complejidad de las muestras biológicas, la variabilidad individual de los pacientes y la diversidad de factores que pueden influir en los resultados (la introducción de terapias innovadoras, modificaciones en el estilo de vida, etc.).

En Medicina de Laboratorio, el término *interferencia* se define como la causa de un sesgo clínicamente signi-

ficativo en la medición de una magnitud biológica (2,3). Esta interferencia ocurre debido al efecto que ejercen otros componentes de la muestra o a una propiedad de esta. La clasificación de las magnitudes de influencia en endógenas (es decir, constituyentes biológicos de la muestra) y exógenas proporciona una manera útil de comprender las diversas fuentes de interferencia (4). Además, desde un punto de vista práctico, es posible categorizar las interferencias según su detectabilidad. Así, se distingue entre las de tipo I, detectables por el aspecto de la muestra, y las de tipo II, que no afectan el aspecto de la muestra. Las de tipo I (hemólisis, ictericia y lipemia) generan un cambio que puede observarse directamente en la muestra, se detectan visualmente de forma más fácil y a través del empleo de índices séricos en las plataformas analíticas. Aunque la prevalencia de interferencias de tipo II puede no estar tan bien estudiada como la de tipo I, se reconoce que son relevantes y es importante desarrollar estrategias más avanzadas en su identificación (1).

Las interferencias relacionadas con una muestra de diagnóstico específica tienen el potencial de afectar a los resultados analíticos, incluso cuando el rendimiento general del laboratorio se mantiene dentro de los estándares establecidos de calidad. Además de la validación de un método analítico y del cumplimiento normativo, otras circunstancias, como la investigación de resultados atípicos y el desarrollo de perfiles de pacientes, propician al laboratorio al estudio de interferencias.

Actualmente las fases extraanalíticas se consideran como las más vulnerables del proceso de laboratorio, pudiendo generar un posible exceso de confianza en la calidad analítica (5). La presencia de sustancias inter-

ferentes debe examinarse específicamente al evaluar si un procedimiento de medición es adecuado para su uso. La Directiva Europea 98/79/CE establece requisitos y estándares para los productos de diagnóstico *in vitro* (DIV). En el contexto de los procedimientos de medida, la validación es un componente crucial para garantizar la precisión y la fiabilidad de los resultados, abordando la identificación y la evaluación de posibles interferencias. Esta indagación debe llevarse a cabo siguiendo procedimientos predefinidos. El más ampliamente utilizado es el establecido por la guía EP7 del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (6,7).

El estudio de interferencias forma parte de las prácticas de calidad de los laboratorios clínicos. Conforme a la norma ISO 15189:2013, el laboratorio tiene la responsabilidad de documentar las interferencias conocidas de un procedimiento de medida para así cumplir con los principios de la gestión de calidad y proporcionar una revisión y una actualización continuas de la documentación relacionada con las interferencias (7).

Existen diferentes estrategias que pueden hacernos sospechar de un resultado inusual: el análisis de plausibilidad y de verificación delta, la inconsistencia con otros parámetros bioquímicos, observar un resultado clínicamente inesperado o sospechar de una interferencia que ya se haya detectado previamente en el paciente (1), y el analista debe estar implicado, junto con otras especialidades y desde el primer momento, en la búsqueda de estos datos discordantes "a pesar de la calidad analítica" con la que trabajamos.

La elaboración de procedimientos y algoritmos que permita realizar una identificación y una gestión adecuadas de las interferencias analíticas son esenciales para prevenir episodios clínicos debidos a resultados inconsistentes. La gestión de calidad total en la Medicina de Laboratorio implica no solo la necesidad de realizar mediciones periódicas de control de calidad,

tanto internas como externas, utilizando métodos estadísticos para detectar la variación analítica aleatoria y el sesgo sistemático de la calibración, sino también integrar la gestión de interferencias que puedan afectar a cualquiera de las etapas del proceso analítico (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Zaninotto M, Plebani M. Understanding and managing interferences in clinical laboratory assays: the role of laboratory professionals. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2020;58(3):350-6. DOI: 10.1515/cclm-2019-0898
2. Miller WG, Sandberg S. Quality control of the analytical examination process. En: *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. Elsevier; 2023. p. 129-63.
3. López Martínez RM, Rigo Bonnin R, Andrés Otero MJ, Canalías Reverter F, Cano Corres R, Esteve Poblador S, et al. Procedimiento para el estudio de interferencias exógenas en la medición de magnitudes biológicas. Documento técnico (2017). *Rev Lab Clin* 2018;11(3):147-52. DOI: 10.1016/j.labcli.2017.09.005
4. Simundic AM, Nikolac N, Guder W. Preanalytical variation and pre-examination processes. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. Elsevier; 2023. p. 80-128.
5. Plebani M. Quality in laboratory medicine and the Journal: walking together. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2023;61(5):713-20. DOI: 10.1515/cclm-2022-0755
6. Ismail AA. When laboratory tests can mislead even when they appear plausible. *Clin Med (Lond)* 2017;17(4):329-32. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-4-329
7. CLSI. *Interference Testing in Clinical Chemistry*. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

Conflicto de interés: el autor declara no tener conflicto de interés.

Ignacio Molero Vilches
Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital General de Segovia. Segovia



Original Breve

Portadores nasales en pacientes con infección por *Staphylococcus aureus*: riesgo de recurrencia

Nasal screening in patients with Staphylococcus aureus infection: risk of recurrence

Diego Carretero-Cepeda, Jorge Camacho-Marín, Paula de Michelena-García, M.^a Ángeles Clari-Pons, David Navarro-Ortega, Javier Colomina-Rodríguez

Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV). València

Recibido: 21/09/2023
Aceptado: 04/12/2023

Correspondencia: Javier Colomina-Rodríguez. Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia
e-mail: jcolominarodri@yahoo.es

Palabras clave:

Staphylococcus aureus. Portador nasal.
Recurrencia. SARM. Descolonización.

RESUMEN

Estudio retrospectivo (entre enero de 2020 y enero de 2022) que analizó a 202 pacientes con infección por *S. aureus*. Se encontró un 38 % de SARM y el 39 % de los pacientes mostró cultivos nasales positivos, dato significativamente superior al promedio del área de salud. Hubo diferencias estadísticas a nivel de recurrencias entre portadores descolonizados con mupirocina y no descolonizados ($p < 0,05$), pero no se observaron entre pacientes con cultivo nasal positivo y negativo ($p = 0,47$). En pacientes con infección previa por *S. aureus* existe una elevada tasa de colonización nasal y una alta prevalencia de SARM. Sin embargo, el cribado sistemático de portadores nasales con el objeto de prevenir recurrencias muestra una rentabilidad variable. Puede estar indicado solo en pacientes con factores de riesgo o de infecciones de repetición.

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00196

Carretero-Cepeda D, Camacho-Marín J, de Michelena-García P, Clari-Pons MÁ, Navarro-Ortega D, Colomina-Rodríguez J. Portadores nasales en pacientes con infección por *Staphylococcus aureus*: riesgo de recurrencia. Rev Med Lab 2023;4(3):87-91

Keywords:

Staphylococcus aureus. Nasal carrier.
Recurrence. MRSA. Decolonization.

ABSTRACT

Retrospective study (from January 2020 to January 2022) analyzing 202 patients with *S. aureus* infection. MRSA was found in 38 %, and 39 % of patients showed positive nasal cultures, significantly higher than the health area average. There were statistical differences in recurrences between mupirocin decolonized and non-decolonized carriers ($p < 0.05$), but no differences were observed between patients with positive and negative nasal cultures ($p = 0.47$). In patients with previous *S. aureus* infection there is a high rate of nasal colonization and a high prevalence of MRSA. However, systematic screening of nasal carriers in order to prevent recurrences shows variable cost-effectiveness and may only be indicated in patients with risk factors or recurrent infections.

INTRODUCCIÓN

La colonización nasal por *S. aureus*, y en especial por SARM, se considera un factor de riesgo para desarrollar una infección posterior debido a que las bacterias colonizadoras pueden diseminarse a través de barreras mucosas alteradas hacia localizaciones más profundas (1).

Según algunos estudios, más del 80 % de las cepas de *S. aureus* causantes de infección son endógenas y genéticamente similares a las cepas aisladas en las fosas nasales de los correspondientes pacientes (2). De hecho, un 71 % de los portadores de *S. aureus* que desarrollaron una infección sanguínea por esta bacteria después del ingreso en un hospital se infectaron con sus propias cepas colonizadoras (3). Además, la incidencia de bacteriemia por *S. aureus* se ha asociado con la colonización nasal por cepas resistentes a metilicina (4).

La aplicación de pomada de mupirocina es efectiva para erradicar temporalmente *S. aureus* de las fosas nasales (5). Los estudios sobre la efectividad de tratar a los portadores nasales de *S. aureus* con el objetivo de evitar recurrencias se muestran favorables a la erradicación nasal con antibiótico en aquellos pacientes con factores de riesgo para desarrollar infección, mientras que en el resto de la población la evidencia es menos clara.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de portadores nasales de SARM y de *S. aureus* sensible a metilicina (SASM) en pacientes con infección previa y analizar la eficacia que tiene el estudio rutinario de portadores nasales de *S. aureus* a la hora de prevenir posibles recurrencias, comprobando para ello si existen diferencias significativas entre pacientes infectados por cepas SARM, pacientes no colonizados nasalmente y pacientes colonizados que fueron tratados o no tratados con mupirocina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo durante el periodo comprendido entre enero de 2020 y enero de 2022, realizado en el Hospital Clínico Univer-

sitario de Valencia, de pacientes con infección clínica y documentada por *S. aureus*, tanto comunitaria como nosocomial. Se estudiaron los aislados procedentes de muestras de sangre, de piel y partes blandas, respiratorias profundas (aspirado traqueal, broncoaspirado y lavado broncoalveolar), líquido cefalorraquídeo (LCR) y otros. Solo se consideró un episodio por paciente. En todos los casos se remitieron muestras de exudados nasales para detección de portadores.

Adicionalmente se estimó la tasa global de colonización nasal por *S. aureus* (incluyendo SARM) mediante el análisis de los estudios de vigilancia epidemiológica de portadores a partir del cultivo de exudados nasales remitidos al Servicio de Microbiología durante el periodo de estudio.

Las muestras para el estudio de colonización se obtuvieron mediante hisopado de las fosas nasales anteriores, se introdujeron en medio líquido de Stuart Amies, se conservaron a 4 °C y se transportaron en menos de 24 h al laboratorio de microbiología. Todas las muestras de exudados nasales se tomaron antes de los 30 días tras la detección de *S. aureus* en cultivo de muestra clínica. El aislamiento de todas las cepas se realizó mediante cultivo en medios convencionales de agar chocolate y agar sangre (Becton Dickinson). La lectura de las placas se realizó a las 24-48 horas de incubación a 35-37 °C en estufa de CO₂. La identificación bacteriana se realizó mediante tecnología MALDI-TOFF (Bruker) y la susceptibilidad a antimicrobianos, mediante microdilución (paneles P33 MicroScan, Beckman). La interpretación de las pruebas de sensibilidad antibiótica se realizó siguiendo los criterios EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). La recurrencia de la infección se definió como la detección de cepas de *S. aureus* en los 6 meses posteriores con el mismo perfil de sensibilidad antibiótica (resistotipo) que el aislado original (6).

El análisis estadístico de los factores asociados con el riesgo de desarrollar una recurrencia por *S. aureus* se realizó mediante regresión logística binaria utilizando el *software* estadístico SPSS. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

La tasa estimada de colonización nasal por *S. aureus* en población general ($n = 1419$) y durante el periodo de estudio fue del 16 %, de los que el 25 % fueron SARM y un 7,5 %, resistentes a mupirocina.

Se analizaron 202 casos de infección confirmada por *S. aureus*, de los que el 38,1 % ($n = 77$) fue SARM. La media de edad de los pacientes fue de $59 \pm 24,6$ años (rango 1-99) y el 56 % fueron hombres. El 51,6 % de los aislados procedieron de muestras relacionadas con infección de piel y partes blandas ($n = 104$); el 30,3 %, del tracto respiratorio inferior ($n = 61$); el 13,33 %, de sangre ($n = 27$); el 0,9 %, de LCR ($n = 2$), y el 4 % ($n = 8$), otras muestras. El 87 % ($n = 175$) de las muestras procedieron de pacientes atendidos en el hospital, mientras que el 13 % restante ($n = 27$) fueron atendidos en Atención Primaria.

En el 61 % ($n = 123$) de los pacientes el estudio de colonización para *S. aureus* fue negativo, de los cuales el 11 % ($n = 14$) desarrolló una recurrencia de la infección (Fig. 1). Por el contrario, el 39 % ($n = 79$) restante tuvo un cultivo nasal positivo, el 38 % ($n = 30$) fue SARM, con una tasa de recurrencia del 10 % ($n = 8$).

En los pacientes con infección previa tanto la tasa de colonización nasal por *S. aureus* (39 %) como el porcentaje de SARM (38 %) fueron significativamente mayores ($p < 0,05$) que en la población general (16 % de colonización y 25 % de SARM).

Atendiendo a criterios clínicos y con el objeto de reducir la recurrencia de infección, se realizó descolonización nasal con mupirocina en 37 (47 %) de los 79 pacientes colonizados, de los que solo 1 (3 %), infectado y colonizado por una cepa resistente a metilina y sensible a mupirocina, tuvo recurrencia de la infección (Fig. 1). Solo 3 de los 37 aislados fueron resistentes a mupirocina (8 %).

En el grupo de pacientes en el que se no realizó erradicación nasal (34 pacientes, 43 %), se detectaron 7 recurrencias (21 %) de la infección, el 43 % causadas por SARM. La mediana del tiempo hasta la recurrencia fue de 3 meses. Del total de las 8 recurrencias detectadas en pacientes colonizados, 4 de ellas (50 %) se produjeron en pacientes portadores de SARM. Ocho pacientes fueron *exitus* en los 30 días posteriores a la positividad del cultivo nasal (de los cuales, el 62,5 % fueron SARM) y no pudo valorarse el tratamiento con mupirocina ni las recurrencias.

Cabe destacar que del total de recurrencias documentadas ($n = 22$), el 95,4 % ($n = 21$) correspondieron a recurrencias del mismo tipo de infección y localización que la infección original, y el 4,6 % ($n = 1$) restante a recurrencias de distinta ubicación a la original. El 81,8 % ($n = 18$) del total de recurrencias fueron infecciones de piel y de partes blandas; el 9,1 %, infecciones respiratorias ($n = 2$) y el 9,1 % ($n = 2$), infecciones del torrente sanguíneo. La tabla I muestra las características demográficas de los pacientes, el porcentaje de pacientes colonizados y el porcentaje de recurrencias para cada uno de los tipos de infección.

El tratamiento descolonizador con mupirocina se asoció con un menor riesgo de infección recurrente por *S. aureus* (OR 0,11; IC 95 %; 0,12-0,92; $p < 0,05$, $n = 71$). Por el contrario, ni el ser portador nasal de *S. aureus* ni la infección por SARM (OR 0,72; IC 95 %; 0,29-1,76; $p = 0,47$ y OR 3,35; IC 95 %; 0,63-17,80; $p = 0,16$, respectivamente) se asociaron con el riesgo de desarrollar una recurrencia de la infección.

DISCUSIÓN

Alrededor del 40 % de las personas sanas están colonizadas por *S. aureus*, de forma persistente (20 %)

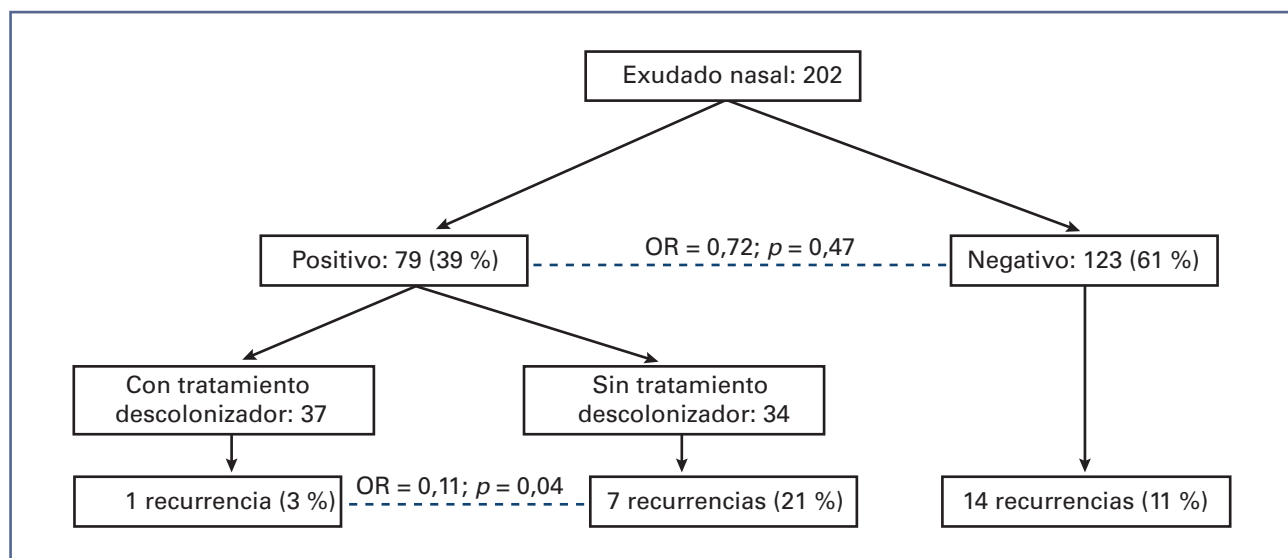


Figura 1 – Número de recurrencias en cada grupo de pacientes (cultivo nasal positivo para *S. aureus* frente a cultivo negativo) y valores de p obtenidos en los grupos estudiados.

Tabla I.
Datos demográficos, colonizaciones positivas y número de recurrencias según el tipo de infección

Tipo de infección	Hospital (%)	Edad media (años)	Sexo masculino (%)	Portador nasal (%)	Recurrencia (%)
Piel y partes blandas (n = 104)	76 (73 %)	64	48 (46 %)	41 (39 %)	18 (17 %)
Tracto respiratorio inferior (n = 61)	61 (100 %)	56	40 (66 %)	29 (48 %)	2 (3 %)
Sangre (n = 27)	27 (100 %)	62	18 (68 %)	9 (32 %)	2 (7 %)
Líquidos biológicos estériles* (n = 10)	9 (90 %)	58	9 (90 %)	3 (30 %)	0 (0 %)
Total (n = 202)	176 (87 %)	59	113 (56 %)	79 (39 %)	22 (11 %)

*LCR: líquido peritoneal y líquido sinovial.

o intermitente (20 %) (7). No obstante, existen pocos estudios que muestren la tasa de colonización nasal en pacientes con infección previa por *S. aureus* en España. Hanses F y cols. observaron, en un estudio de cohortes europeo, que en pacientes con infección por *S. aureus* adquirida en la comunidad la tasa de colonización nasal se situaba en un 31 % (8).

La prevalencia de portadores nasales con cepas meticilina resistentes en personas sanas es baja, mientras que en el entorno hospitalario se disemina más fácilmente y la prevalencia de estas cepas aumenta considerablemente (9). La prevalencia de colonización nasal por SARM en nuestra cohorte fue elevada (38 %). En estudios semejantes, que incluían a pacientes con infección previa por *S. aureus*, la prevalencia de SARM en fosas nasales se sitúa en torno al 24-42 % (10,11).

La utilización del cribado nasal de SARM se ha mostrado eficaz para prevenir infecciones del tracto respiratorio inferior, con un alto valor predictivo negativo y para reducir la duración del tratamiento con vancomicina. Sin embargo, el beneficio clínico en otro tipo de infecciones con el objetivo de evitar recurrencias es menos claro (12). En algunos estudios se ha demostrado que la presencia de SARM en el cultivo del exudado nasal no se ha relacionado significativamente con el riesgo de recurrencia en las infecciones de piel y de partes blandas y algunos autores desaconsejan el cribado sistemático debido al gran número de posibles fuentes distintas de reinfección a las fosas nasales del propio paciente (13).

Se ha observado que la descolonización con mupirocina de pacientes portadores de SARM que son dados de alta hospitalaria puede reducir hasta en un 30 % el riesgo de desarrollar una infección posterior (14).

La pérdida por exitus de 8 pacientes en el grupo de cultivos nasales positivos podría ser una limitación de nuestro estudio, al representar un 10 % del grupo. Es pertinente recordar que las infecciones por *S. aureus* están asociadas con una elevada morbilidad y mortalidad en algunos casos. Este factor subraya la importancia de revisar periódicamente las estrategias preventivas.

En nuestra experiencia, a pesar de que el tratamiento descolonizador con mupirocina en pacientes portadores de *S. aureus* fue un factor protector de recurrencia, el estudio sistemático de portadores nasales en los pacientes con infección previa por *S. aureus* muestra una rentabilidad variable, puesto que no hubo diferencias significativas respecto a las recurrencias entre los portadores nasales positivos y negativos. El cribado, en ausencia de factores de riesgo, podría estar indicado solo en caso de que el paciente tenga una recurrencia documentada de la infección.

BIBLIOGRAFÍA

- Vigil DI, Harden WD, Hines AE, Hosokawa PW, Henderson WG, Bessesen MT. Risk of MRSA Infection in Patients with Intermittent versus Persistent MRSA Nares Colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36(11):1292-7. DOI: 10.1017/ice.2015.190
- Sharara SL, Maragakis LL, Cosgrove SE. Decolonization of *Staphylococcus aureus*. *Infect Dis Clin North Am* 2021;35(1):107-33. DOI: 10.1016/j.idc.2020.10.010
- Smyth DS, Kafer JM, Wasserman GA, Velickovic L, Mathema B, Holzman RS, et al. Shopsis B. Nasal carriage as a source of agr-defective *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect Dis* 2012;206(8):1168-77. DOI: 10.1093/infdis/jis483
- Manzur A, Vidal M, Pujol M, Císnal M, Hornero A, Masuet C, et al. Predictive factors of methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections at hospital admission. *J Hosp Infect* 2007;66(2):135-41. DOI: 10.1016/j.jhin.2007.03.015
- Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, Aly R, Yangco BG, Holley HP Jr, et al. Elimination of *Staphylococcus aureus* nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 1993;17(3):466-74. DOI: 10.1093/clinids/17.3.466
- Comité Nacional de Infectología, SAP. Infecciones de piel y partes blandas en pediatría: consenso sobre diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):96-102. DOI: 10.5546/aap.2014.96
- Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, Price CS, Janoff EN, Pace NR. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoS One* 2010;17:5(5):e10598. DOI: 10.1371/journal.pone.0010598
- Hanses F, Huetz T, Reischl U, Ehrenstein BP, Linde HJ, Salzberger B. Lack of evidence for persistent nasal colonization with community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a central European cohort. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(3):466-8. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03325.x

9. Sakwinska O, Kuhn G, Balmelli C, Francioli P, Giddey M, Perreten V, et al. Genetic diversity and ecological success of *Staphylococcus aureus* strains colonizing humans. *Appl Environ Microbiol* 2009;75(1):175-83. DOI: 10.1128/AEM.01860-08
10. Kumar N, David MZ, Boyle-Vavra S, Sieth J, Daum RS. High *Staphylococcus aureus* colonization prevalence among patients with skin and soft tissue infections and controls in an urban emergency department. *J Clin Microbiol*. 2015;53(3):810-5. DOI: 10.1128/JCM.03221-14
11. Ellis MW, Schlett CD, Millar EV, Crawford KB, Cui T, Lanier JB, et al. Prevalence of nasal colonization and strain concordance in patients with community-associated *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35(10):1251-6. DOI: 10.1086/678060
12. Mergenhausen KA, Starr KE, Wattengel BA, Lesse AJ, Sumon Z, Sellick JA. Determining the Utility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nares Screening in Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis* 2020;71(5):1142-8. DOI: 10.1093/cid/ciz974
13. El-Gilany AH, Fathy H. Risk factors of recurrent furunculosis. *Dermatol Online* 2009;15(1):16. PMID: 19281721.
14. Huang SS, Singh R, McKinnell JA, Park S, Gombosev A, Eells SJ, et al. Decolonization to Reduce Postdischarge Infection Risk among MRSA Carriers. *N Engl J Med* 2019;14;380(7):638-650. doi: 10.1056/NEJMoa1716771.



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).

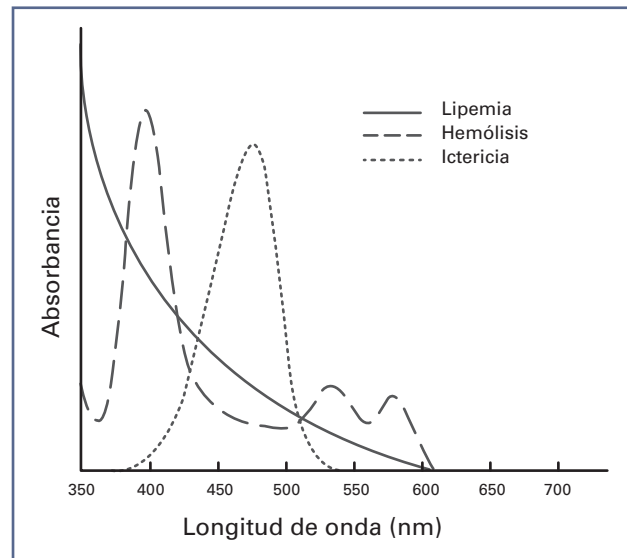


Figura 1 – Espectro de absorbancia de los índices séricos. Adaptado de Simundic AM y cols. (5).

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-

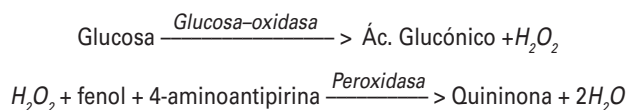
Técnicas para minimizar las interferencias por hemólisis

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 hipertriglicerolemia 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).

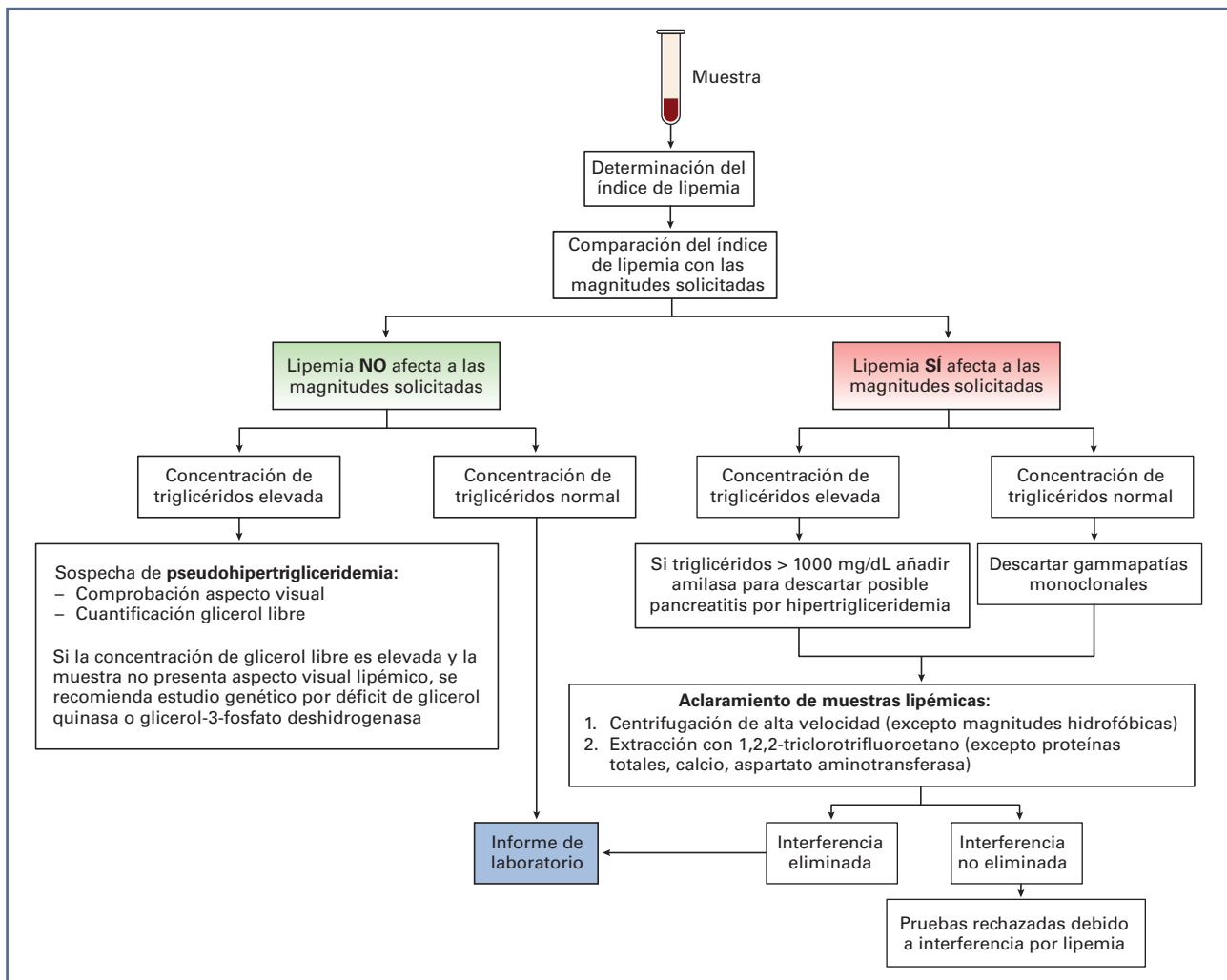


Figura 2 – Diagrama de flujo para la gestión de muestras lipémicas. Adaptado de Fernández-Prendes C y cols. (18) y Nikolac N y cols. (20).

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 contras-

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; *bio-reclamation*) (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

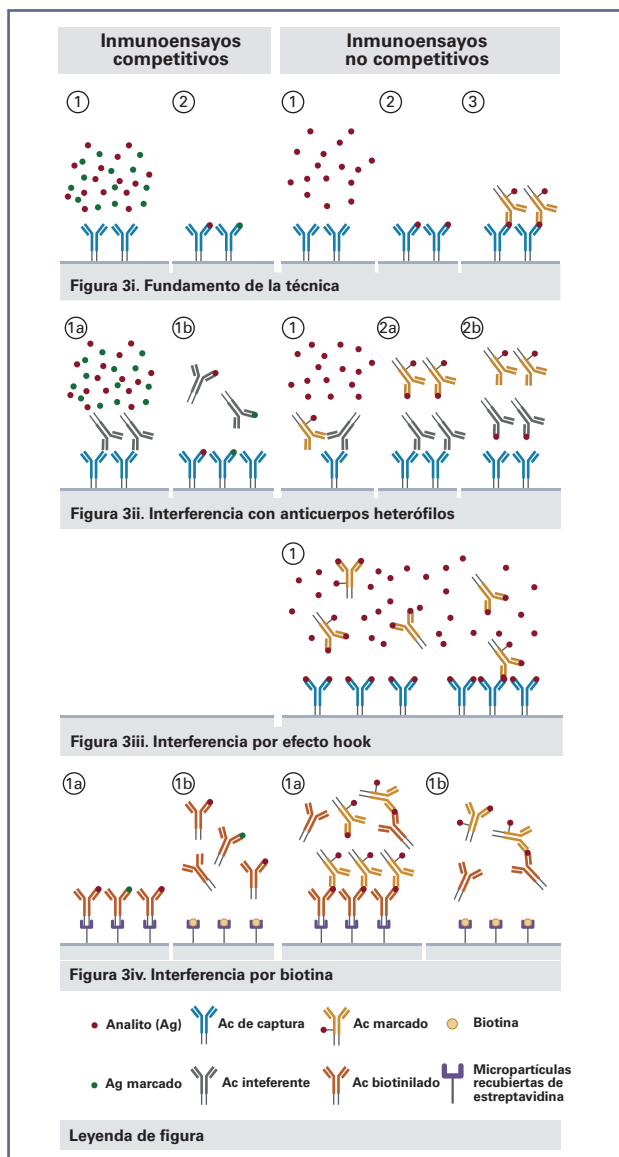


Figura 3. – Esquema de las principales interferencias en inmunoensayos. 3i: fundamento de la técnica. Inmunoensayos competitivos: 1. Se añade la muestra y el antígeno marcado para capturar el anticuerpo fijado en la fase sólida. 2. La muestra y el antígeno marcado compiten por el anticuerpo de captura. Inmunoensayos no competitivos: 1. Se añade la muestra para capturar el anticuerpo fijado en la fase sólida. 2. El anticuerpo 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. 6a. 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.

Caso Clínico***Strongyloides stercoralis* en esperma*****Strongyloides stercoralis* in sperm**

Sandra Milagros Lorenzo Hernández¹, Francisco Javier Ruiz Cosano¹, Cristina Veintimilla Yáñez¹, Eva María Ferreira Pasos², María del Rosario Caro Narros¹

Servicios de ¹Análisis Clínicos y ²Medicina Interna, Hospital General de Segovia. Segovia

Recibido: 11/03/2023
Aceptado: 23/03/2023

Correspondencia: Sandra Milagros Lorenzo Hernández. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General de Segovia. C/ Luis Erik Clavería Neurólogo, s/n. 40002 Segovia
e-mail: slorher@gmail.com

CASO CLÍNICO

Se recibe en el laboratorio de fertilidad una muestra de semen perteneciente a un paciente de 34 años para realizar un estudio posvasectomía. Al examinar la muestra en un microscopio de contraste de fases se observa un parásito de forma alargada y alta movilidad (Fig. 1).

El paciente es originario de Ghana y refiere que no viaja a su país desde hace 13 años, donde en ocasiones tuvo parásitos en las heces (no especifica cuáles). Padece de hepatitis B crónica con antígeno e negativo y fue diagnosticado de sarcoidosis hace un año, por lo que recibe tratamiento crónico con metilprednisolona. Durante el último año acudió a urgencias por dolor abdominal, vómitos y diarrea, y fue diagnosticado de gastroenteritis aguda sin filiar microorganismo. También presentó un episodio de orquiepididimitis.

Una vez hecho el hallazgo, se comunicó a los servicios implicados (Urología y Microbiología) y se emitió un informe en el que se indicaba: "Se observa imagen compatible con presencia de un parásito. Se ruega envíe

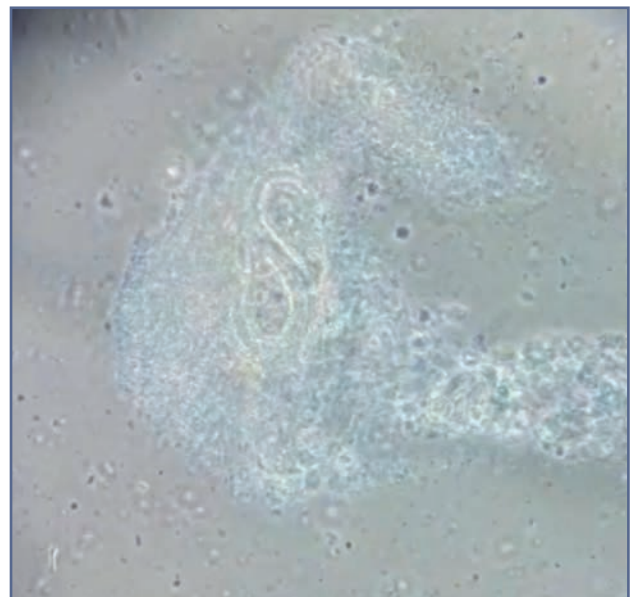


Figura 1 – *Strongyloides stercoralis* en muestra de semen.

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00174

Lorenzo Hernández SM, Ruiz Cosano FJ, Veintimilla Yáñez C, Ferreira Pasos EM, Caro Narros MR. *Strongyloides stercoralis* en esperma. Rev Med Lab 2023;4(3):106-107

de nueva muestra al laboratorio de microbiología para confirmación y realización de estudios adicionales”.

El paciente fue derivado a la consulta de enfermedades infecciosas a cargo del Servicio de Medicina Interna, desde donde se realizó el seguimiento del caso.

El paciente acude 15 días después para realizar estudio de parásitos en heces y otros análisis complementarios. Se encontraba asintomático y los parámetros en sangre fueron normales, a excepción de una eosinofilia del 12,5 % (VN = 0-6,5 %).

Las tres muestras de heces recogidas fueron positivas para *Strongyloides stercoralis* (Fig. 2), lo que fue confirmado en cultivo de semen y por la presencia de anticuerpos IgG anti *S. stercoralis* en suero con un índice de 1,48 (resultado positivo: > 1,00).



Figura 2 – *Strongyloides stercoralis* en muestra de heces.

DISCUSIÓN

La estrogiloidosis es una parasitosis de amplia distribución mundial. Es altamente endémica en zonas tropicales y subtropicales, con casos también descritos en regiones con clima templado (1,2). Existe un alto grado de consenso sobre su infradiagnóstico y se considera que su prevalencia está subestimada (2,3).

Esta parasitosis puede persistir durante años en inmigrantes o viajeros que visitan zonas endémicas y permanecer asintomáticas durante mucho tiempo.

En situaciones de inmunodepresión (como en los tratamientos crónicos con corticoides) puede desarrollarse como una hiperinfestación o una enfermedad diseminada de *S. stercoralis* debido a una autoinfestación acelerada, cuya tasa de mortalidad es hasta del 85-100 % (1,2,4).

El cribado de individuos de zonas endémicas con exposición epidemiológica relevante y que van a someterse a terapias de inmunosupresión está justificado (5).

Las pruebas de laboratorio para el estudio de esta parasitosis incluyen serología y análisis de heces (esta última si existen alteraciones gastrointestinales) (5,6).

El caso que se presenta es extremadamente raro y está poco descrito en la bibliografía (7), ya que la muestra habitual en la que se detecta este parásito son las heces. La presencia de *S. stercoralis* en una muestra de semen indica una diseminación alta en este paciente, que hasta hacía un año se había mantenido asintomático. El riesgo de infestación diseminada y de diseminación en el entorno familiar era alto y el diagnóstico temprano permitió iniciar rápidamente el tratamiento con ivermectina y realizar un estudio familiar para detectar otros casos.

PUNTOS A RECORDAR

- Ante cualquier hallazgo inusual en muestras de semen debe estudiarse la causa y comunicarlo al médico peticionario.
- El estudio multidisciplinar de hallazgos inusuales facilita la resolución de casos poco frecuentes.
- Un diagnóstico temprano de *S. stercoralis* evita una infestación diseminada en el paciente y previene la diseminación a otros miembros del entorno familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krolewiecki, Alejandro y Thomas B Nutman. "Estrongiloidiasis: una enfermedad tropical desatendida". *Clínicas de enfermedades infecciosas de América del Norte* vol. 33,1 (2019): 135-151. doi:10.1016/j.idc.2018.10.006.
2. Schär, Fabian et al. "Strongyloides stercoralis: distribución global y factores de riesgo". *PLoS neglected tropical diseases* vol. 7,7 e2288. 11 Julio 2013, doi:10.1371/journal.pntd.0002288
3. Nutman, Thomas B. "Human infection with Strongyloides stercoralis and other related Strongyloides species." *Parasitology* vol. 144,3 (2017): 263-273. doi:10.1017/S0031182016000834
4. Vasquez-Rios G, Pineda-Reyes R, Pineda-Reyes J, Marin R, Ruiz EF, Terashima A. Strongyloides stercoralis hyperinfection syndrome: a deeper understanding of a neglected disease. *J Parasit Dis.* 2019;43(2):167-175. doi:10.1007/s12639-019-01090-x
5. Buonfrate D, Formenti F, Perandin F, Bisoffi Z. Novel approaches to the diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(6):543-552. doi:10.1016/j.cmi.2015.04.001
6. Asundi A, Beliavsky A, Liu XJ, et al. Prevalence of strongyloidiasis and schistosomiasis among migrants: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Glob Health.* 2019 Apr;7(4):e419]. *Lancet Glob Health.* 2019;7(2):e236-e248. doi:10.1016/S2214-109X(18)30490-X
7. Samanta S. Strongyloides stercoralis in semen with oligospermia. *JOUR* 2014. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/259973651_Strongyloides_stercoralis_in_semen_with_oligospermia



Caso Clínico

Producción ectópica de ACTH-SIADH

Ectopic production of ACTH-SIADH

*Paula Sirera Sirera¹, Victoria González Bueno², María Eugenia Torregrosa Quesada²,
Rocío Alfayate Guerra²*

Laboratorios de ¹Análisis Clínicos y de ²Hormonas. Hospital General Universitario Dr. Balmis. Alicante

Recibido: 13/03/2023
Aceptado: 05/06/2023

Correspondencia: Paula Sirera Sirera. Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario Dr. Balmis. C/ Pintor Baeza, 11. 03010 Alicante
e-mail: sirera_pau@isabial.es

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 45 años que acude a urgencias por disnea y dolor torácico de 3 días de evolución. Consciente y orientado, en la exploración se objetiva taquicardia sin soplos y sin edemas en los miembros inferiores. Como antecedentes médicos de interés, destacan: exdependiente de drogas de abuso (heroína) en tratamiento con metadona, fumador de 4-5 cigarrillos al día e hipertenso; sin diabetes *mellitus*, dislipemias ni alergia medicamentosa. Como antecedentes quirúrgicos, el paciente refiere una artroscopia del menisco interno en la rodilla derecha y una comunicación interauricular intervenidas con anterioridad. Presencia de hipotensión postural y síndrome ansioso.

La analítica inicial revela una hiponatremia de 121 mmol/L (valor de referencia [VR]: 136-145), una

osmolalidad sérica de 255 mOsm/kg (VR: 270-310), potasio de 2,93 mmol/L (VR: 3,5-5,8) y una glucemia de 103 mg/dl (VR: 74-100), con el resto de parámetros dentro de los intervalos de referencia. La función renal estimada con la fórmula CKD-EPI (FG > 90 ml/min [VR: > 60 ml/min]) permanece conservada. En la analítica de orina se refleja osmolalidad de 927 mOsm/kg (VR: 50-1400), sodio de 201 mmol/24h (VR: 30-300) y proteinuria de 0,23 g/24 h (VR: 0-0,15) (Tabla I).

La anamnesis, la exploración física y los datos analíticos revelan hiponatremia hipoosmolar con volumen extracelular normal (ya que la osmolaridad urinaria está dentro del rango de normalidad y el paciente no presenta edemas), por lo que se sospecha un origen hormonal como etiología de la hiponatremia. Los valores de TSH (0,7 mU/l [VR: 0,35-4,94]) y de cortisol sérico (24,7 µg/dl [VR: 8-25]) descartan alteración de la función tiroidea y déficit corticotropo.

Conflicto de intereses: las organizaciones que han financiado este estudio no han desempeñado ningún papel en su diseño, recopilación, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito ni en la decisión de enviarlo para su publicación.

DOI: 10.20960/revmedlab.00175

Sirera Sirera P, González Bueno V, Torregrosa Quesada ME, Alfayate Guerra R. Producción ectópica de ACTH-SIADH. Rev Med Lab 2023;4(3):108-110

Tabla I.

Resultados de los parámetros de bioquímica

Prueba	Resultado (intervalo de referencia)
Osmoralidad suero	255 mOsm/kg (270-310)
Osmoralidad (orina)	927 mOsm/kg (50-1400)
Glucosa	103 mg/dl (74-100)
Potasio	2,93 mmol/L (3,5-5,8)
Sodio	121 mmol/L (136-145)
Filtrado glomerular	> 90 ml/min (> 60)
Sodio (orina)	201 mmol/24h (30-300)
Proteinuria	0,23 g / 24 h (0-0,15)

En las pruebas de imagen, la radiografía de tórax mostró una lesión en el hemitórax izquierdo, sin signos de derrame pleural asociado, por lo que se solicitó un TAC torácico en el que se confirmaron las lesiones. Posteriormente fue diagnosticado de cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) en el estudio anatomopatológico tras la biopsia.

Para completar el estudio de hipopotasemia, tras descartar pérdidas renales y gastrointestinales, se solicitó la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y el cortisol libre urinario (CLU). Unos valores anormalmente elevados de CLU y de ACTH (Tabla II) nos orientaron hacia un diagnóstico de síndrome de Cushing ACTH dependiente, probablemente de origen ectópico (SCE) en el contexto de CPCP.

Tabla II.

Resultados de los parámetros hormonales

Prueba	Resultado (intervalo de referencia)
Cortisol libre urinario	2879, 8 µg / 24 h (10-120)
ACTH basal	244,8 pg/ml (9-52)
Copeptina	793,3 pmol/l (1-13,8)
Cortisol	24,7 µg/dL (8-25)
TSH	0,7 mU/L (0,35-4,94)

Debido al cuadro de persistencia de la hiponatremia eurolémica hipoosmolar con la osmoralidad en orina normal, y coincidiendo con una ACTH y una cortisoluria elevadas (que cursaría con una hipernatremia), se sospecha la presencia de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) en el contexto de un posible síndrome paraneoplásico como manifestaciones del CPCP. Se solicita la determinación de la copeptina como medida indirecta de la ADH y se obtienen unos valores de

793,3 pmol/L (VR: 1-13,8), que apoyan al diagnóstico de SIADH.

Las concentraciones de ACTH plasmática y de CLU (tras extracción con diclorometano) se cuantifican mediante electroquimioluminiscencia con el cobas 411 (Roche Diagnósticos®). Los niveles de copeptina sérica se determinan con un ensayo de inmunofluorescencia automatizado, el Brahms Kryptor (Thermo Scientific®). Todos los métodos cumplen con las recomendaciones de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC).

DISCUSIÓN

En el caso expuesto los resultados bioquímicos nos muestran concentraciones muy elevadas de ACTH y CLU, que nos conducen a un SCE y a unos valores elevados de copeptina, que nos orientan a un SIADH asociado a un síndrome paraneoplásico.

El SCE paraneoplásico ocurre en el 5 % de los CPCP y el SIADH, en el 10 %; sin embargo, la presentación de dos síndromes paraneoplásicos en un mismo paciente es muy rara, con pocos casos comunicados en la literatura (1).

Los síndromes paraneoplásicos son un grupo heterogéneo de síndromes clínicos asociados con enfermedades neoplásicas (2), principalmente al cáncer de pulmón (CP), de los que el de células pequeñas es el subtipo más frecuente (3). El CPCP representa el 15 % del total de cáncer de pulmón, con una tasa de supervivencia inferior al 20 % a los 5 años, a pesar de los grandes avances terapéuticos alcanzados en las últimas décadas (4). Nuestro paciente fue *exitus* en menos de un mes tras el diagnóstico.

Existen diferentes síndromes paraneoplásicos en función de los órganos/tejidos que se vean afectados: sistémicos, neurológicos, conectivo-reumáticos, hematológicos y los endocrino-metabólicos. Se estima que la incidencia de estos últimos está alrededor del 10 % de los pacientes con cáncer de pulmón (5); el SCE y el SIADH son los más relacionados con el CPCP.

El hallazgo de la hiponatremia, definida como un nivel de sodio por debajo de 135 mmol/L, es un trastorno electrolítico común en pacientes con cáncer y se ha relacionado con un pronóstico negativo de supervivencia en estas situaciones.

Los pacientes con hiponatremia a menudo son asintomáticos o muestran síntomas inespecíficos, como cefalea, fatiga, confusión, vómitos y alucinaciones. Nuestro paciente presentaba únicamente hipotensión ortostática como manifestación inespecífica.

El SIADH es la causa de hiponatremia más frecuente asociada a cáncer (6). Se describió por primera vez como una hiponatremia dilucional. La estimulación continua de los receptores de vasopresina en el SIADH da lugar a retención hídrica, que conducirá a hiponatremia con osmolalidad urinaria elevada (7). Los criterios para establecer el diagnóstico de SIADH son: hiponatremia,

hiposmoralidad sérica, aumento de la excreción urinaria de sodio e hiperosmoralidad urinaria en ausencia de tratamiento con diuréticos. Es necesario comprobar las funciones renal, adrenal y tiroidea, así como descartar otras causas de depleción de volumen, cirrosis o insuficiencia cardíaca (6), como se vio en nuestro paciente.

En el SCE, el exceso de producción de ACTH y, por lo tanto, de cortisol, por su efecto mineralcorticoide, conlleva la retención de sodio a nivel renal, lo que conduce a una hipernatremia y a una hipopotasemia. El efecto contrarregulador del cortisol en el balance del sodio se agrava debido a que la ADH aumenta los niveles de ACTH, y con ello, los de cortisol. Por ello, en este caso se produce una acción antagónica sobre el sodio, lo que condujo a una gran dificultad diagnóstica.

En este contexto, cobra especial importancia la medición de la copeptina, un péptido que es cosecretado junto con la ADH en la hipófisis posterior, por lo que refleja indirectamente su concentración, lo que resulta de gran utilidad para el diagnóstico diferencial del síndrome de poliuria-polidipsia: diabetes insípida (DI), tanto central como nefrogénica, el síndrome de polidipsia primaria y en el de DI posoperatoria tras cirugía hipofisaria (8).

Diversos estudios han evaluado la utilidad de la copeptina en el diagnóstico del SIADH. Mirjam Christ y cols. estudiaron a 146 pacientes con SIADH relacionado con cáncer y observaron que aquellos que padecían CPCP tenían niveles más elevados de copeptina (hasta 380 pmol/L) en comparación con otros tipos de cánceres (9).

Este hecho concuerda con lo observado en nuestro paciente, que presentaba unos valores muy elevados (copeptina de 793,3 pmol/L). Por otra parte, en un proceso paraneoplásico hay otros factores que pueden influir y agravar la SIADH (por ejemplo, quimioterapia, náuseas, vómitos, etc.), por lo que actualmente no existen unos niveles de copeptina que establezcan un punto de corte diagnóstico de SIADH paraneoplásico. No obstante, disponer de este marcador bioquímico ha sido de gran utilidad en el diagnóstico de nuestro paciente.

PUNTOS A RECORDAR

- La coexistencia de SCE y SIADH está poco descrita, probablemente debido a la dificultad diagnóstica, dados los efectos antagónicos de la ACTH y de la ADH sobre el sodio, como es el caso de nuestro paciente.
- La copeptina es una herramienta útil como medida indirecta de la concentración de ADH, por lo que ha sido de gran ayuda en el diagnóstico del SIADH.
- En casos de complejidad diagnóstica, es muy importante el abordaje multidisciplinar entre las distintas especialidades hospitalarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang X, Liu M, Zhang L, Ma K. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion: A Poor Prognosis in Small-cell Lung Cancer. *Arch Med Res* 2016;47(1):19-24. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.12.006
2. Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S, et al. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2020;12(10):6253-63. DOI: 10.21037/jtd.2020.03.88
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108. DOI: 10.3322/caac.21262
4. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet* 2017;389(10066):299-311. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8
5. Odell WD. Endocrine/metabolic syndromes of cancer. *Semin Oncol* 1997;24(3):299-317.
6. Ochoa-Carrillo F, Chávez-Mac Gregor M, Green-Renner D, et al. Síndromes paraneoplásicos Su asociación con el carcinoma pulmonar. *Cir Ciruj* 2003;71:150-61.
7. Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.*
8. Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: Update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(5):101398. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101398
9. Christ-Crain M, Refardt J, Winzeler B. Approach to the Patient: "Utility of the Copeptin Assay". *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(6):1727-38. DOI: 10.1210/clinem/dgac070



Caso Clínico

Neonato ingresado en UCI con crisis convulsivas

Neonate admitted in ICU with seizures

Cristina Urrutia González

Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

Recibido: 17/03/2023
Aceptado: 04/04/2023

Correspondencia: Cristina Urrutia González. Hospital Universitario de Navarra. C/ de Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona
e-mail: cristinaurruutiaglez@gmail.com

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un neonato que a las pocas horas de vida comienza con vómitos, regurgitaciones y crisis convulsivas. El paciente había nacido a término en la semana 37 + 5 de gestación, con un adecuado peso para la edad gestacional y un Apgar 9/10. Tanto la exploración física al nacimiento como la evaluación de los distintos aparatos y sistemas habían sido normales. Ingresa en la UCI neonatal tras sufrir un episodio de crisis convulsivas clínicas, mioclonías y crisis focales de segundos de duración sin repercusión en sus constantes. Presenta leve acidosis respiratoria, como refleja la gasometría llevada a cabo: pH: 7,279; pCO₂: 54,1; HCO₃: 24,8 y exceso de bases (EB): -3,1. A nivel analítico no existen alteraciones destacables, no hay anemia, la bilirrubina esta fuera del límite de fototerapia, el nivel de electrolitos es normal, los reactantes de fase aguda son negativos y no encontramos signos de infección, exceptuando febrícula de 37,2 °C.

Se pauta dieta absoluta debido a las náuseas y vómitos que presenta, así como por las crisis convulsivas repetidas, y se inicia sueroterapia de mantenimiento al quedar la lactancia materna contraindicada por sos-

pecha de consumo materno de tóxicos. Cabe destacar en este momento el contexto social del caso, ya que la madre del neonato presentaba un trastorno esquizoafectivo en tratamiento y múltiples ingresos en psiquiatría con clínica y gestos autolesivos.

Se solicita la determinación urgente de tóxicos en orina al laboratorio, con resultados positivos para anfetaminas y benzodiazepinas mediante análisis cualitativo, por lo que el facultativo de guardia en ese momento se pone en contacto con pediatría para cursar el envío de la orina al laboratorio externo y así realizar la técnica de confirmación mediante cromatografía líquida/tándem masas (LC-MS/MS).

La madre niega haber consumido drogas de abuso y se solicitan tóxicos en orina, que resultan ser negativos. En su historia clínica se confirma que ha sido consumidora de *speed* (un tipo de anfetamina, normalmente sulfato de anfetamina), benzodiazepinas y cannabis antes del embarazo, pero se había realizado monitorización de tóxicos en orina durante los tres meses previos al parto, que habían sido negativos. Sin embargo, el último mes de embarazo abandonó el centro residencial donde vivía y no se sometió a más controles toxicológicos, por lo que no existe control ni

Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de interés.

DOI: 10.20960/revmedlab.00176

Urrutia González C. Neonato ingresado en UCI con crisis convulsivas. Rev Med Lab 2023;4(3):111-112

evidencia de que en el último mes de gestación no hubiese consumido.

La naturaleza de las crisis, junto a los resultados positivos de anfetaminas, apuntan a un posible síndrome de abstinencia en el neonato, por lo que se inicia tratamiento con fenobarbital. Se realiza ecografía clínica, en la que no se objetivan alteraciones estructurales groseras ni imágenes sugestivas de hemorragia intracraneal ni infartos.

El informe del laboratorio externo confirma la positividad para anfetaminas y benzodiazepinas por la técnica de referencia, cromatografía de gases acoplada a espectrofotometría de masas.

En la actualidad el paciente se encuentra con una familia de acogida, en seguimiento por neurología pediátrica, ya que, aunque no presenta irritabilidad, sí persiste hipertensión general y perduran las crisis neonatales.

DISCUSIÓN

El cribado cualitativo de drogas en orina llevado a cabo por el laboratorio de urgencias fue fundamental para, junto con las crisis clínicas, orientar la sospecha del cuadro hacia un síndrome de abstinencia e instaurar rápidamente el tratamiento adecuado, así como suspender la lactancia materna, que sería perjudicial para el paciente.

La prueba se llevó a cabo mediante el Quidel Triage TOX Drug Screen, de la casa Quidel, un fluoroinmunoanálisis competitivo que se utiliza de manera conjunta con los lectores específicos Quidel Triage MeterPro. Realiza la determinación cualitativa en la orina humana de sustancias o metabolitos por encima de un punto de corte para 9 clases de drogas o sus metabolitos: anfetaminas, metanfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cocaína, EDDP (2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina, metabolito de la metadona), opiáceos, tetrahidrocannabinol y antidepressivos tricíclicos.

En concreto, para el caso de las anfetaminas, el punto de corte está establecido en 500 ng/mL, diferenciándolas de las metanfetaminas, y para las benzodiazepinas, en 200 ng/mL. Ambas sustancias se encontraban en el neonato debido a su menor capacidad de eliminación, ya que la ventana de detección de las anfetaminas en orina se sitúa en torno a tres días, mientras que para las benzodiazepinas es de 2 días para las de corta duración y hasta de 10 en aquellas de acción prolongada.

Por otro lado, al tratarse de un test de cribado debe llevarse a cabo la prueba de confirmación por una técnica de referencia. La cromatografía de gases-espectrometría de masas permite ratificar un resultado presuntamente positivo gracias a la mayor sensibilidad y especificidad de esta técnica.

Las anfetaminas son estimulantes del sistema nervioso central y su distribución en el organismo es total: atraviesan la barrera hematoencefálica y pueden acumularse en el cerebro, los riñones y los pulmones. Son agonistas indirectos de los receptores presinápticos de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) a nivel

del sistema nervioso central, inhibiendo su recaptura y provocando un efecto prolongado de estimulación en el SNC. También impiden que los transportadores de monoaminas recapturen la DA y NA del espacio sináptico, lo que conduce a un incremento en los niveles extracelulares de DA y NA.

Las benzodiazepinas, por su parte, facilitan la transmisión gabaérgica y disminuyen el recambio de algunos neurotransmisores, como noradrenalina, serotonina, acetilcolina y dopamina, lo que contribuye a su efecto sedativo y ansiolítico. Al incrementar la actividad del receptor de benzodiazepina, inhiben la excitabilidad neuronal.

Ambas sustancias se encontraban presentes en la orina del neonato, ya que, por su naturaleza liposoluble, son capaces de difundirse a través de la barrera placentaria y acumularse en el feto y, debido a la inmadurez del sistema renal, su capacidad de eliminación es menor que la materna, cuyo análisis resultó negativo.

Este, a su vez, presentó al nacimiento un síndrome de abstinencia, que se manifestó como un cuadro neurológico en forma de convulsiones mioclónicas y crisis focales acompañado de vómitos e irritabilidad.

PUNTOS A RECORDAR

- El cribado de tóxicos en orina es una prueba rápida, bastante fiable, que permite descartar rápidamente la presencia de sustancias en el organismo o, por el contrario, informar de su existencia o de su uso, aunque se recomienda realizar su confirmación por el método de referencia.
- La comunicación entre el laboratorio y los clínicos es importante para la toma conjunta de decisiones y el aporte de información adicional, como fue en este caso la posibilidad de realizar la comprobación por el método de referencia en un laboratorio externo, ya que no está disponible en el centro.
- En el síndrome de abstinencia es crucial un rápido diagnóstico para la instauración del tratamiento; en el caso de los neonatos, para que la repercusión a nivel neurológico no sea permanente y los síntomas derivados se controlen lo antes posible.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Chueca P, Izquierdo F, Ventura S. Interferencias en la medición de drogas de abuso en orina. Barcelona: Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2010.
2. Eichhorst JC, Etter ML, Rousseaux N, Lehotay DC. Drugs of abuse testing by tandem mass spectrometry: a rapid, simple method to replace immunoassays. *Clin Biochem* 2009;42:1531-42. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.07.019
3. Markway EC, Baker SN. A review of the methods, interpretation, and limitations of the urine drug screen. *Orthopedics* 2011;34:877-81. DOI: 10.3928/01477447-20110922-22
4. Mbughuni MM, Jannetto PJ, Langman LJ. Mass spectrometry applications for toxicology. *EJIFCC* 2016;27:272-87.



Imagen/Infografía

Interferencias analíticas en los laboratorios clínicos: situación actual

Analytical interferences in clinical laboratories: current status

Lorena Sanmartín Fenollera, María Eugenia López Guío, Laura Criado Gómez, Daniel Pineda Tenor, Carmen Lorenzo Lozano, Félix Gascón Luna, Alfonso Luis Blázquez Manzanera, Ana Cosmen Sánchez, María Elena Redín Sarasola, Amalia Fernández Alonso, Santiago Prieto Menchero, Enrique Prada de Medio

Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML). Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia de la AEBM-ML. Madrid

Recibido: 03/07/2023
Aceptado: 25/09/2023

Correspondencia: Lorena Sanmartín Fenollera. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Teresa Herrera. Avda. del Pasaje, 67. 15006 A Coruña
e-mail: lorena.sanmartin.fenollera@sergas.es

Los resultados analíticos juegan un papel esencial en la toma de decisiones clínicas. Es responsabilidad del Laboratorio proporcionar resultados fiables con la máxima calidad analítica posible. La presencia de interferencias analíticas, entendida como fuente de sesgo en la medición de una magnitud biológica debido al efecto que producen otros componentes del espécimen, incrementa el error de los resultados obtenidos.

Para conocer la situación actual de las interferencias analíticas en el Laboratorio Clínico y con el objetivo de evaluar la variabilidad en su detección y resolución,

identificar necesidades de estandarización y emitir recomendaciones de actuación, el Comité de Calidad, Gestión, Seguridad y Evidencia (CCGSE) de la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML) realizó una encuesta, entre marzo y abril del 2022, difundida a través de su web y abierta a todos los profesionales del laboratorio clínico.

En la figura 1 se resumen los resultados de dicha encuesta, cuyo informe completo se encuentra disponible en la web de la AEBM-ML: <https://www.aebm.org/images/activos/encuestas/2023/INFORME-RESULTADOS-INTERFERENCIAS-FINAL.pdf>

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00193

Sanmartín Fenollera L, López Guío MA, Criado Gómez L, Pineda Tenor D, Lorenzo Lozano C, Gascón Luna F, Blázquez Manzanera AL, Sánchez AC, Redín Sarasola ME, Fernández Alonso A, Prieto Menchero S, Prada de Medio E. Interferencias analíticas en los laboratorios clínicos: situación actual. Rev Med Lab 2023;4(3):113-116



AUTORES: L. Sanmartín Fenollera, M.E. López Gulo, L. Criado Gómez, D. Pineda Tenor, C. Lorenzo Lozano, F. Gascón Luna, A.L. Blázquez Manzanera, A. Cosmen Sánchez, M.E. Redín Sarasola, A. Fernández Alonso, S. Prieto Menchero, E. Prada de Medio

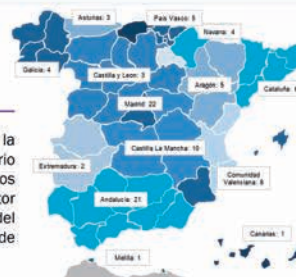
Introducción

Los resultados analíticos juegan un papel esencial en la toma de decisiones clínicas, siendo responsabilidad del laboratorio el proporcionar resultados fiables con la máxima calidad analítica posible. La presencia de interferencias analíticas, entendida como fuente de sesgo en la medición de una magnitud biológica debido al efecto que producen otros componentes del espécimen, incrementa el error de los resultados obtenidos. Estas interferencias pueden ser clasificadas como endógenas, propias de la muestra en condiciones fisiológicas o patológicas; o como exógenas, ocasionadas por componentes exógenos al organismo, tales como fármacos y sus metabolitos, tóxicos, soluciones parenterales o anticoagulantes entre otros.

NO EXISTE UN CONSENSO EN LAS DIRECTRICES PARA LA DETECCIÓN, GESTIÓN Y ACTUACIÓN DE INTERFERENTES ANALÍTICOS.

Objetivo

Evaluar la variabilidad en la detección y actuación de interferencias en los laboratorios clínicos, identificar necesidades de estandarización y emitir recomendaciones de actuación.



Material y Métodos



Se realiza una encuesta con preguntas multi-respuesta difundida a través de la web de la Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio y abierta a los profesionales del laboratorio clínico. El número de laboratorios participantes en la misma ha sido de 105, perteneciendo el 82% al sector público. La distribución geográfica de las respuestas es representativa del territorio nacional, habiendo sido recibidas adicionalmente 2 participaciones de El Salvador, 1 de Ecuador y 1 de Portugal.

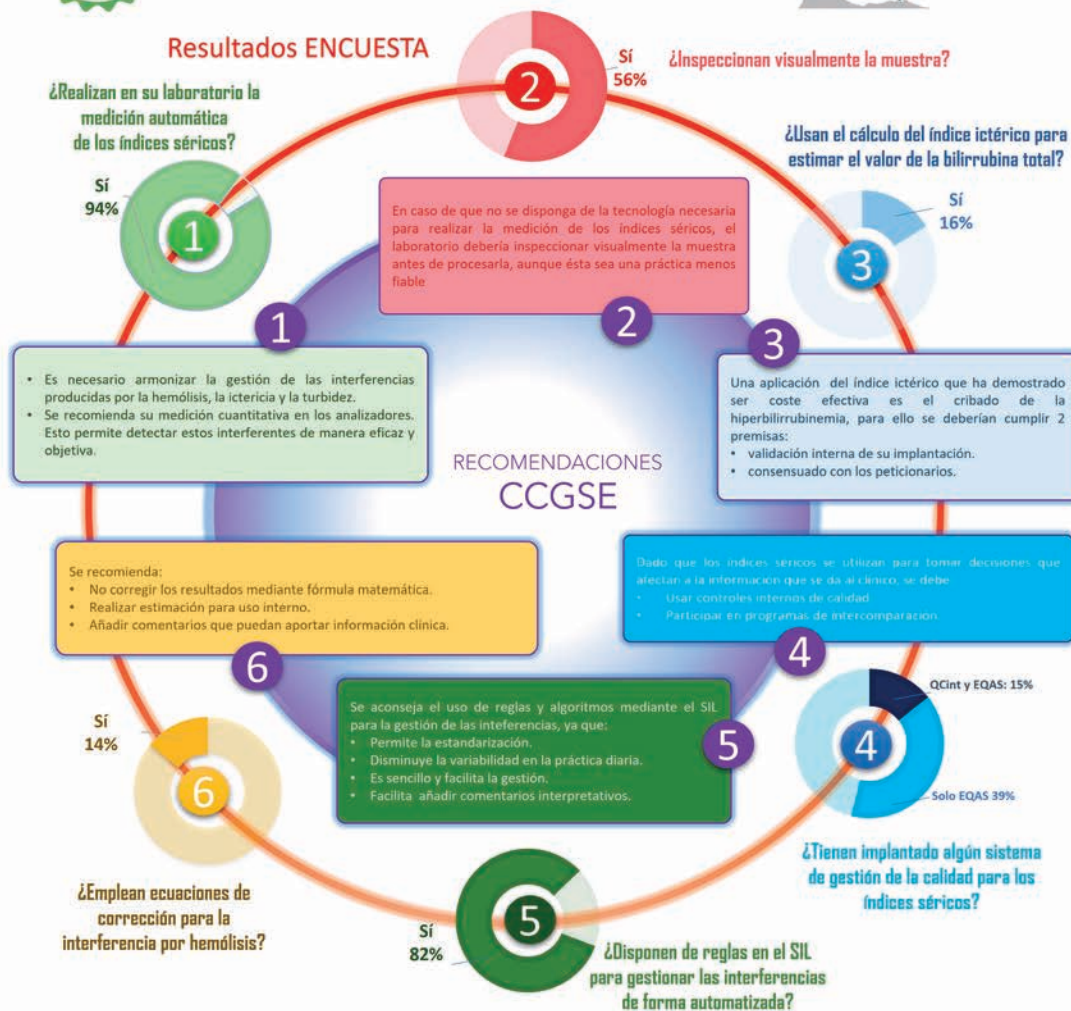


Figura 1 –

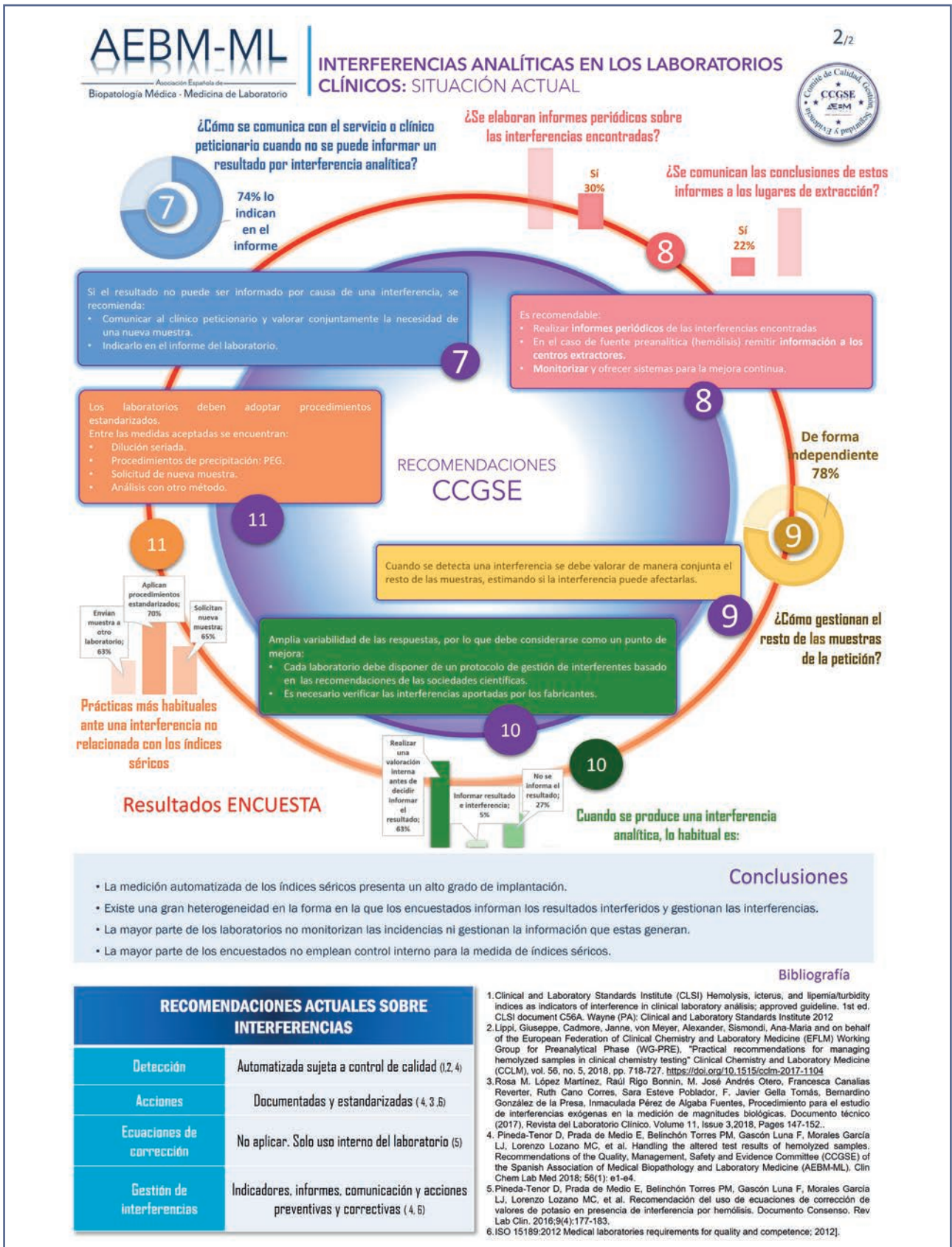


Figura 1 – (Cont.)

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Hemolysis, icterus, and lipemia/turbidity indices as indicators of interference in clinical laboratory analysis; approved guideline. 1st ed. CLSI document C56A. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute 2012.
2. Lippi G, Cadmore J, von Meyer A, Sison AM and on behalf of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE). Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2018;56(5):718-27. DOI: 10.1515/cclm-2017-1104
3. López Martínez RM, Rigo Bonnin R, Andrés Otero MJ, Canalias Reverter F, Cano Corres R, Esteve Poblador S, et al. Procedimiento para el estudio de interferencias exógenas en la medición de magnitudes biológicas. Documento técnico (2017). *Rev Lab Clin* 2018;(11)3:147-52. DOI: 10.1016/j.labcli.2017.09.005
4. 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. 5. 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
5. 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.
6. ISO 15189:2012 Medical laboratories requirements for quality and competence; 2012.

