

Interferencia generada por la lipemia en la medición de constituyentes bioquímicos

Interference generated by lipemia in the measurement of biochemical constituents

Italo Moisés Saldaña-Orejón ^{1,a}, Pierina Cecilia Donayre Medina ^{1,b}, Rosa Luz Carrillo Atahualpa ^{1,c}, Martin Gaspar Magallanes Sebastian ^{1,d}, Carmen Cristina Aranda Dextre ^{1,e}

¹ Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

^a Tecnólogo médico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2389-7984>

^b Tecnólogo médico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5445-4196>

^c Tecnólogo médico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6955-2207>

^d Tecnólogo médico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6920-902X>

^e Tecnólogo médico. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9769-7961>

An Fac med. 2023;84(3):286-294./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i3.25406>

Correspondencia:

Italo Moisés Saldaña Orejón
imso_biochemical@yahoo.es

Recibido: 25 de mayo 2023

Aprobado: 25 de agosto 2023

Publicación en línea: 28 de septiembre 2023

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Contribuciones de los autores: IMSO participó en la concepción y diseño del estudio. Todos los autores participaron en la recolección de datos, obtención y análisis de resultados. Todos los autores participaron en la redacción y revisión crítica del artículo, así como la aprobación final del manuscrito.

Citar como: Saldaña-Orejón I, Donayre P, Carrillo R, Magallanes M, Aranda C. Interferencia generada por la lipemia en la medición de constituyentes bioquímicos. An Fac med. 2023; 84(3):286-294. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i3.25406>

Resumen

Introducción. La turbidez por lipemia en las muestras para diagnóstico es una de las principales causas de la aparición de sesgos clínicamente significativos en la medición de magnitudes bioquímicas. **Objetivo.** Valorar la interferencia por lipemia en la medición de 25 constituyentes bioquímicos en dos analizadores con tecnología de química seca (Vitros 7600[®]) y química líquida (Atellica[®] Solution). **Métodos.** Estudio pre-experimental con pre y posprueba. Se añadieron cantidades crecientes de una emulsión lipídica de nutrición parenteral a siete alícuotas de una mezcla de sueros y se determinó por duplicado la influencia del interferente en 25 constituyentes. Se calculó el porcentaje relativo de desviación de la concentración del constituyente por influencia de la turbidez con respecto a una muestra sin interferente. Se establecieron límites de tolerancia para la interferencia utilizando tres criterios: del distribuidor de reactivos, del error sistemático deseable y del error máximo admisible. **Resultados.** Los constituyentes que presentaron los mayores sesgos para el analizador de química líquida fueron: fósforo (-84,72%), ALT (+81,25%) y AST (-75,76%), mientras que para la plataforma de química seca los constituyentes: ALT (-79,41%), CK (-28,92%) y lipasa (+24,85%). Se detectó interferencia significativa en diferente número de los constituyentes de acuerdo con el criterio de límite tolerable utilizado. **Conclusiones.** Los distintos resultados encontrados según la metodología y el analizador utilizado, además de la falta de replicabilidad de los ensayos para la valoración de interferencia por lipemia, origina la necesidad de armonizar los procesos e instaurar límites idénticos de interferencia tolerables entre los laboratorios y proveedores de insumos.

Palabras clave: Sesgo; Hiperlipidemias; Errores Diagnósticos; Lipoproteínas; Pruebas de Química Clínica (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Turbidity due to lipemia in diagnostic samples is one of the main causes of the appearance of clinically significant biases in the measurement of biochemical magnitudes. **Objective.** To assess the interference by lipemia in the measurement of 25 biochemical constituents in two analyzers with dry chemistry technology (Vitros 7600[®]) and liquid chemistry (Atellica[®] Solution). **Methods.** Pre-experimental study with pre and post test. Increasing amounts of a parenteral nutrition lipid emulsion were added to seven aliquots of pooled sera and the influence of the interferent on 25 constituents was determined in duplicate. The relative percentage deviation of the concentration of the constituent due to the influence of turbidity with respect to a sample without interference, was calculated. Tolerance limits for interference were established using three criteria: reagent distributor, desirable systematic error, and maximum permissible error. **Results.** The constituents that presented the greatest biases for the liquid chemistry analyzer were: Phosphorus (-84.72%), ALT (+81.25%) and AST (-75.76%), while for the dry chemistry platform the constituents, ALT (-79.41%), CK (-28.92%) and lipase (+24.85%). Significant interference was detected in a different number of constituents according to the tolerable limit criteria used. **Conclusions.** The different results found according to the methodology and the analyzer used, in addition to the lack of replicability of the tests for the evaluation of interference by lipemia, originates the need to harmonize the processes and establish identical limits of tolerable interference between the laboratories and suppliers of inputs.

Keywords: Bias; Hyperlipidemias; Diagnostic Errors; Lipoproteins; Clinical Chemistry Tests (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La interferencia analítica es una de las principales causas de la aparición de sesgos clínicamente significativos en la medición de magnitudes biológicas. Se define como el efecto de alguna sustancia endógena o exógena presentes en la muestra que altera el valor correcto del mensurando ⁽¹⁾.

La turbidez por lipemia es una de las interferencias preanalíticas más comunes en el laboratorio clínico. Los sueros sanguíneos con altas concentraciones de lipoproteínas ricas en triglicéridos se enturbian y pueden ocasionar interferencia espectral en los métodos que usan espectrofotómetros. La lipemia absorbe y dispersa la luz a diferentes longitudes de onda, además, puede reducir la fracción acuosa del suero sanguíneo y por su naturaleza hidrofóbica pueden retener en su interior analitos, reactivos o productos de la reacción. Este tipo de interferencia produce sesgos en la medición de las magnitudes bioquímicas y puede conducir a diagnósticos equivocados y por consiguiente a suministrar tratamientos innecesarios o potencialmente perjudiciales para los pacientes ⁽²⁻⁴⁾.

Las causas de sueros lipémicos en el laboratorio son múltiples, entre ellas, el insuficiente tiempo de duración del ayuno para la toma de muestras sanguíneas, a ciertas condiciones clínicas como la diabetes mellitus, pancreatitis, o cuando se administra nutrición parenteral y ciertos fármacos como el propanolol, glucocorticoides, antivirales, etc. ^(2,3)

En el laboratorio clínico se determina la concentración de gran variedad de constituyentes bioquímicos mediante técnicas espectrofotométricas. Los dos métodos más utilizados son las de química líquida que utiliza la espectrofotometría de absorción con reactivos en estado líquido y la de química seca que utiliza espectrofotometría de reflectancia con reactivos adheridos a superficies sintéticas o *slides*. El signo y la magnitud de la interferencia, puede ser distinto para un mismo constituyente, cuando se utilizan diferentes métodos o analizadores, lo que origina discordancia entre los resultados de ensayos realizados sobre este tipo de interferencia ^(5,6).

Existen diferentes criterios para establecer umbrales a partir de la cual se puede considerar una interferencia clínicamente relevante. Los criterios más utilizados son los que utilizan los fabricantes de los reactivos para validar sus métodos, que consideran una variación del resultado verdadero mayor a $\pm 10\%$ como límite de interferencia significativa. Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud en base a recomendaciones de la Sociedad Alemana de Química Clínica considera interferencia clínicamente relevante cuando se supera al error sistemático deseable, datos que son extraídos de diversos estudios sobre la variación biológica para cada magnitud en personas sanas ⁽⁷⁾. Un tercer criterio, es el denominado límite de error máximo admisible, que utiliza datos de variabilidad biológica intraindividual y la variabilidad analítica propia de cada constituyente. La mayoría de las investigaciones sobre interferencias utilizan criterios basados en estudios de variabilidad biológica; sin embargo, no existe actualmente armonización entre los laboratorios sobre los límites que mejor definan los sesgos significativos por interferencia ⁽⁸⁻¹¹⁾.

El presente estudio tiene por objetivo valorar la interferencia por lipemia en la medición de 25 constituyentes bioquímicos, en analizadores con tecnología de química seca y líquida; un objetivo secundario es establecer límites de tolerabilidad de interferencia utilizando los criterios del distribuidor de reactivos, del error sistemático deseable y del error máximo admisible.

MÉTODOS

Diseño experimental

Realizamos un estudio preexperimental, que comparó el valor medido de la magnitud en una muestra sin interferente, con los valores obtenidos cuando se adicionan a la misma muestra concentraciones conocidas y crecientes del interferente. Se utilizó el protocolo de la Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos de la Sociedad Española de Química Clínica ⁽¹²⁾.

Instrumentación y reactivos

Los 25 constituyentes investigados fueron valorados en los analizadores de

química líquida Atellica® Solution y química seca Vitros 7600® con reactivos y calibradores de SIEMENS y Ortho Clinical Diagnostics, respectivamente. Los métodos analíticos fueron analizados según las indicaciones del fabricante.

Los analizadores fueron calibrados previamente de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. El programa de control de calidad interno incluyó la evaluación de sueros controles BIO-RAD® de 2 niveles de decisión que se procesaron diariamente y una muestra mensual de un control de calidad externo internacional (RIQAS).

En las tablas 1 al 4 presentamos los constituyentes analizados, los métodos en los que se basan sus mediciones, la concentración sérica inicial del constituyente sin el agregado del interferente, los porcentajes de desviación de los resultados cuando se agregó cantidades crecientes del interferente para los dos tipos de analizadores, además de los límites de aceptabilidad de los criterios del error sistemático deseable y el criterio del error máximo admisible.

Solución concentrada del interferente

Utilizamos una emulsión para nutrición parenteral SMOFlipid® 20%. Cada 1000 mL de esta emulsión contiene 60 g de aceite de soya refinada, 60 g de triglicéridos de cadena media, 50 g de aceite de oliva refinado y 30 g de aceite de pescado ⁽¹³⁾.

Preparación del suero base

Recolectamos 25 mL de un pool de sueros, las muestras seleccionadas estaban libre de hemólisis, ictericia y lipemia.

Preparación de las diluciones de los interferentes

A partir del suero base se preparó ocho diluciones. La primera dilución sin el agregado de interferente, a las siete restantes se les agregó cantidades crecientes de la emulsión para conseguir varios grados de lipemia. Las cantidades resultantes de triglicéridos en las alícuotas se muestran en las tablas del 1 al 4.

Cada una de las diluciones fue analizada por duplicado y de forma independiente, en los analizadores de química seca y líquida, finalmente se determinó el sesgo de la concentración de cada constituyente en función del incremento del grado de lipemia de las muestras.

Tabla 1. Concentración sérica basal (sin el agregado del interferente) de los constituyentes analizados, metodologías, especificaciones para el límite de error sistemático deseable y porcentaje relativo de desviación de la concentración del constituyente con respecto al resultado inicial por influencia de la turbidez (lipemia) en el analizador de química líquida

Concentración sérica basal de los constituyentes investigados (sin el agregado de interferente)	Metodología de los constituyentes investigados	± Límites de error sistemático deseable (%)	Concentración de emulsión lipídica SMOFlipid® agregado (%)						
			0,05	0,10	0,20	0,40	0,60	0,80	1,00
			Concentración de triglicéridos (mg/dL)						
			304	434	680	891	1210	1658	1950
			% Cambio						
Glucosa (118 mg/dL)	Hexoquinasa	2,34	0,00	-0,45	-1,36	-1,82	-2,30	-1,82	-1,82
Urea (91,39 mg/dL)*	Ureasa con Glutamato deshidrogenasa	5,57	-0,57	-0,82	-2,10	-3,92	-3,66	-7,27	-6,03
Creatinina (1,15 mg/dL)	Enzimática: Sarcosina/peroxidasa	3,96	0,00	-0,40	-0,81	-0,81	-1,00	-1,62	-2,23
Ácido úrico (4,41 mg/dL)*	Uricasa/peroxidasa	4,87	-2,13	-3,33	-6,84	-12,20	-20,10	-24,68	-29,67
Proteínas totales (6,80 g/dL) *	Biuret	1,36	0,78	1,04	0,00	-0,69	-2,50	-4,76	-5,97
Albumina (4,20 g/dL)*	Verde de bromocresol	1,43	0,15	0,45	1,51	2,26	4,10	6,33	7,38
Bilirrubina total (0,51 mg/dL)*	Oxidación con vanadato	8,95	-0,65	-1,29	-4,52	-9,03	-14,20	-25,16	-44,73
Bilirrubina directa (0,25 mg/dL)*	Oxidación con vanadato	14,20	-2,63	-2,63	-6,58	-6,58	-18,40	-38,16	-44,74
Sodio (135 mmol/L)*	Potenciometría indirecta	0,23	0,37	0,74	0,74	0,74	0,70	0,37	0,37
Potasio (4,91 mmol/L)	Potenciometría indirecta	1,81	0,26	0,51	0,64	0,90	1,20	1,53	1,53
Cloro (102 mmol/L)	Potenciometría indirecta	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,49	0,00
Calcio (9,3 mg/dL)*	Colorimétrica/arsenazo	0,82	3,01	3,01	3,61	3,61	4,20	5,42	5,42
Fósforo (3,7 mg/dL)*	Fosfomolibdato	3,38	-5,56	-6,94	-13,89	-30,56	-50,00	-66,67	-84,72
Magnesio (1,79 mg/dL)	Azul de xilidil	1,8	0,00	0,28	0,28	0,56	1,40	1,69	1,12
Colesterol (181 mg/dL)	Colesterol oxidasa	4,1	-0,28	0,00	0,00	-0,55	0,00	0,00	0,00
HDL colesterol (41 mg/dL)*	Directo homogéneo	5,61	-0,30	-5,59	-3,46	-6,98	-6,95	-10,46	-35,34
Amilasa (78,73 U/L)*	p-nitrofenil-maltoheptaósido bloqueado con etilideno	7,4	0,00	1,75	1,75	5,26	5,80	7,02	10,53
Lipasa (126,50 U/L)*	Ester 1,2-o-Dilauril-rac-Glicero-3-Ácido Glutárico-(6'-metilresorruflina)	11,31	-17,00	-45,45	-49,41	-62,06	-51,78	-57,71	-65,61
ALT (32,00 U/L)*	IFCC Cinética-UV con fosfato de piridoxal	11,48	-9,38	-15,63	-40,63	-68,75	-75,00	-78,13	-81,25
AST (33 U/L)*	IFCC Cinética-UV con fosfato de piridoxal	6,54	-9,09	-15,15	-42,42	-62,08	-69,70	-72,73	-75,76
FAL (102,00 U/L)	p-nitrofenilfosfato con tampón 2-amino-2-metil- 1- propanol	6,72	2,46	1,48	2,96	0,49	1,97	0,49	-1,97
GGT (51,54 U/L)	L-g glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida	11,06	-7,64	-8,81	-8,17	-7,82	-8,07	-7,04	-7,19
CK (87,1 U/L)	Hexocinasa/ G6PD, activado con N- acetil cisteína	11,5	-5,25	4,48	-2,65	-3,41	-9,02	-3,49	-9,95
LDH (163,53 U/L)	Lactato/NAD ⁺	4,3	-2,16	1,44	0,59	3,76	1,35	0,48	0,88
Proteína C reactiva (1,40 mg/dL)	Inmunoturbidimetría	21,8	-0,10	-0,93	-0,62	-1,23	-1,40	-1,23	-2,47

Los resultados son comparados con las especificaciones del error sistemático deseable, los que exceden dichas especificaciones están sombreados y además marcados en negrita y cursiva.

(*) Constituyentes en las que se encuentra interferencia.

Evaluación de las interferencias

Los resultados de los constituyentes estudiados en las diferentes alícuotas (Ci) fueron expresados en porcentaje de cambio, con respecto a la concentración del constituyente en la alícuota sin el agregado del interferente (Co), para lo cual se utilizó la siguiente relación: % Cambio o sesgo = $100 \times (Ci - Co) / Co$

Los fabricantes de los insumos consideran como límite de tolerabilidad una variación con respecto a la muestra sin interferente de $\pm 10\%$ ⁽⁶⁾.

El segundo criterio se considera interferencia clínicamente relevante cuando la variación de los resultados es mayor a las especificaciones de calidad analítica para el error sistemático. Estos datos son obtenidos de las especificaciones de calidad

deseable calculados a partir de la variación biológica de cada constituyente ⁽¹⁴⁾.

Para establecer los umbrales de tolerancia por el criterio del error máximo admisible (EMA) consideramos los valores de variación analítica (Cva) de cada constituyente obtenidos de una serie de 30 mediciones repetidas de controles diarios de dos niveles de decisión. Así mismo, consideramos el coeficiente de variación intraindividual (CVi) para cada magnitud, referencia extraída de la base de datos del Estudio Europeo de Variación Biológica (EuBIVAS) ⁽¹⁵⁾.

Los límites admisibles para este criterio se establecen mediante la siguiente ecuación: $EMA = \pm [Z (Cva^2 + CVi^2)^{1/2}]$; donde, Z representa el valor de 1,96 para un 95% de confianza. Consideramos in-

terferencia clínicamente relevante cuando el sesgo cae por fuera de los límites del error máximo admisible.

Para el análisis estadístico empleamos el programa SPSS versión 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU).

Consideraciones éticas

Los procedimientos seguidos en la presente investigación estuvieron de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Las muestras utilizadas para realizar el ensayo consistieron en sueros de 4 donantes voluntarios previo consentimiento informado.

RESULTADOS

Los resultados muestran que el criterio del error sistemático deseable exhi-

Tabla 2. Concentración sérica basal (sin el agregado del interferente) de los constituyentes analizados, metodologías especificaciones para el límite de error sistemático deseable y porcentaje relativo de desviación de la concentración del constituyente con respecto al resultado inicial por influencia de la turbidez (lipemia) en el analizador de química seca

Concentración sérica basal de los constituyentes investigados (sin el agregado de interferente)	Metodología de los constituyentes investigados	± Límites de error sistemático deseable (%)	Concentración de emulsión lipídica SMOFlipid® agregado (%)						
			0,05	0,10	0,20	0,40	0,60	0,80	1,00
			Concentración de triglicéridos (mg/dL)						
			304	434	680	891	1210	1658	1950
			% Cambio						
Glucosa (116,6 mg/dL)	Glucosa oxidasa	2,34	0,43	0,73	0,56	1,03	0,56	0,81	-0,21
Urea (87 mg/dL)	Colorimétrico: Ureasa con indicador de amoniaco	5,57	0,62	0,49	-0,74	-1,23	-2,46	-1,72	-2,09
Creatinina (1,10 mg/dL)*	Enzimática: Sarcosina/peroxidasa	3,96	0,46	2,28	3,65	4,11	3,95	4,57	4,57
Ácido úrico (4,27 mg/dL)	Uricasa/peroxidasa	4,87	0,59	0,00	-0,23	0,00	0,12	0,47	-0,12
Proteínas totales (6,75 g/dL)*	Biuret	1,36	-0,30	0,81	0,22	0,67	2,30	2,59	2,89
Albumina (4,13 g/dL)	Verde de bromocresol	1,43	0,36	1,21	0,00	-0,48	-0,24	0,00	-0,36
Bilirrubina total (0,43 mg/dL)*	Difilina + hexafluorofosfato de 4-(N-carboximetilsulfamilo) bencenodiazonio	8,95	-1,16	-4,65	4,65	6,98	5,81	8,14	11,63
Bilirrubina directa (0,32 mg/dL)	Colorimétrico de punto final con mordiente catiónico	14,20	-1,56	-1,56	1,56	3,13	3,13	1,56	1,56
Sodio (133,05 mmol/L)*	Potenciometría directa	0,23	-0,11	0,71	1,13	1,77	2,63	3,38	4,85
Potasio (4,77mmol/L)*	Potenciometría directa	1,81	0,94	1,15	1,36	1,99	2,52	3,56	3,98
Cloro (97,80 mmol/L)*	Potenciometría directa	0,50	0,97	0,56	1,58	1,28	1,84	2,45	3,78
Calcio (8,85 mg/dL)*	Colorimétrica/arsenazo	0,82	1,69	1,92	1,81	1,41	0,83	0,91	1,19
Fósforo (3,85 mg/dL)*	Fosfomolibdato	3,38	1,30	-1,30	1,30	1,30	1,30	2,60	3,90
Magnesio (1,87 mg/dL)	Colorante formazán	1,8	0,00	0,27	-0,27	0,27	-1,34	-0,53	-1,60
Colesterol (181,85 mg/dL)	Colesterol oxidasa/peroxidasa	4,1	-0,14	2,06	0,19	2,34	2,39	4,00	2,83
HDL colesterol (46,55 mg/dL)	Directo homogéneo	5,61	3,11	0,00	2,58	2,04	3,87	3,65	4,73
Amilasa (81,95 U/L)*	Amilopeptina coloreada	7,4	0,31	-0,92	-3,23	-2,20	-3,66	-6,59	-10,56
Lipasa (126,55 U/L)*	1-oleil-2,3-diacetilglicerol	11,31	18,77	21,45	24,85	-	-	-	-
ALT (34,90 U/L) *	Piruvato oxidasa/peroxidasa con fosfato de piridoxal	11,48	-7,09	-14,70	-28,13	-47,30	-61,94	-71,57	-79,41
AST (33,85U/L)	Oxalato descarboxilasa/peroxidasa con fosfato de piridoxal	6,54	-1,18	0,74	-0,74	-0,30	-2,22	-0,74	-0,74
FAL (104,15 U/L)*	nitrofenilfosfato con tampón 2-amino-2-metil- 1- propanol	6,72	1,92	1,97	1,92	5,23	9,22	8,35	7,54
GGT (51,85 U/L)	L-γ-glutamil-p-nitroanilida	11,06	1,06	-0,10	0,48	0,77	0,87	1,16	1,64
CK (79,70 U/L)*	L-α-glicerofosfato oxidasa/peroxidasa, activado con N- acetil-L- cisteína	11,5	-1,25	-3,76	-5,90	-15,68	-19,26	-24,28	-28,92
LDH (158,50 U/L)	Piruvato/NADH	4,3	1,10	-1,23	0,79	-0,322	2,93	0,32	3,22
Proteína C reactiva (1,21 mg/dL)	inmunoensayo enzimático heterogéneo	21,8	8,26	4,13	5,37	4,13	7,44	2,89	-4,96

Los resultados son comparados con las especificaciones del error sistemático deseable, los que exceden dichas especificaciones están sombreados y además marcados en negrita y cursiva. (*) Constituyentes en las que se encuentra interferencia.

bió límites de tolerabilidad menores al 10% en la mayoría de los constituyentes estudiados a excepción de la lipasa ($\pm 11,34\%$), alanina aminotransferasa (ALT) ($\pm 11,48\%$), gamma glutamiltransferasa (GGT) ($\pm 11,06\%$), creatina cinasa (CK) ($\pm 11,50\%$) y proteína C reactiva ($\pm 21,80\%$). Por el contrario, el criterio del error máximo admisible presentó umbrales superiores al 10% en la mayoría de los constituyentes estudiados y fueron diferentes para las plataformas de química seca y química líquida, esto debido a las características propias de variabilidad analíticas de cada analizador.

Los constituyentes que presentaron un mayor porcentaje de variación para la plataforma de química líquida por efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente fueron: fósforo, ALT y aspartato aminotransferasa (AST) que llegaron a tener una variación de hasta -84,72%, -81,25% y -75,76%, respectivamente. En el caso de la plataforma de química seca se observó mayor variación para los constituyentes, ALT, CK y lipasa que arrojaron cambios de hasta -79,41%, -28,92 y +24,85%, respectivamente. A partir de la alícuota 5 con un contenido de 0,4% de solución interferente, el ana-

lizador de química seca no arrojó resultados para la enzima lipasa.

La figura 1 representa los interferogramas que indican los límites aceptables de variación de $\pm 10\%$ establecido por los distribuidores de reactivos y la variación de la concentración de los analitos que presentaron interferencia significativa utilizando el criterio mencionado en ambos sistemas de medida.

Según el criterio de los fabricantes de reactivos, el analizador de química líquida presentó interferencia en 9 constituyentes, fósforo, lipasa, AST, ALT, amilasa, HDL

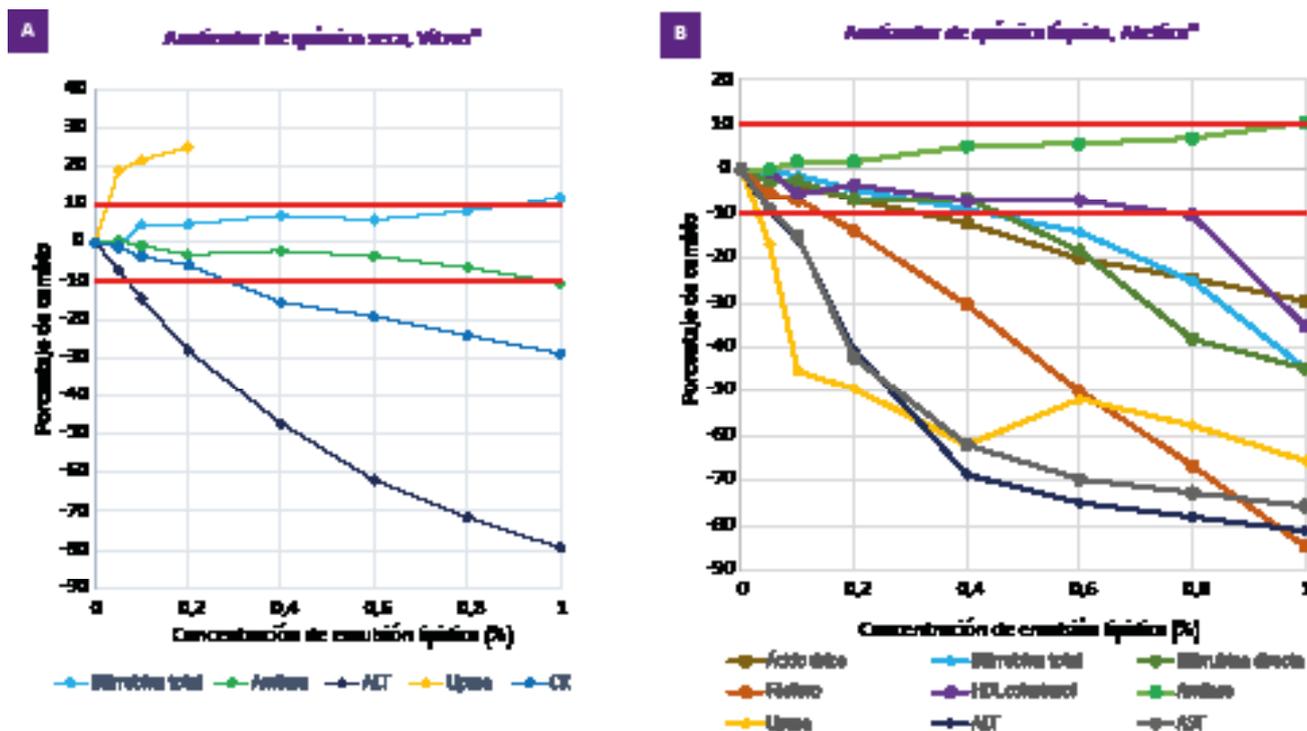


Figura 1. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de los constituyentes que presentaron interferencia significativa en los analizadores de química seca y química líquida según los límites establecidos por el fabricante $\pm 10\%$

colesterol (HDLc), ácido úrico, bilirrubina total (BT) y bilirrubina directa (BD). Para el caso de la plataforma de química seca los constituyentes afectados por el interferente fueron 5: lipasa, ALT y CK, BT y amilasa (Figura 1).

Cuando se empleó los límites de aceptación basados en el error sistemático deseable, de los 25 analitos estudiados, se comprueba interferencia significativa en 14 y 13 constituyentes para los analizadores de química líquida y seca, respectivamente. Ambos analizadores coincidieron en presentar interferencia en los constituyentes: proteínas totales, BT, sodio, calcio, fósforo, amilasa, lipasa y ALT (Tablas 1 y 2).

Considerando el criterio del error máximo admisible, se demostró interferencia por turbidez en 9 constituyentes: ácido úrico, albúmina, BT, BD, fósforo, HDLc, lipasa, AST y ALT para el analizador de química líquida, mientras que, para el analizador de química seca se observó interferencia en 2 constituyentes: lipasa y ALT (Tablas 3 y 4).

DISCUSIÓN

Los sesgos determinados en las alícuotas con cantidades crecientes de interferente fueron distintos para los analizadores de química líquida y seca. Esta diferencia se podría explicar por las diferentes tecnologías de ambas plataformas analíticas. La metodología de química seca utiliza reactivos secos impregnados en capas que bloquean el paso de potenciales interferentes, mientras que el análisis de química líquida usa reactivos líquidos para la cuantificación o identificación de diversos analitos.

El emplear distintos límites de interferencia tolerable, ocasionó que el número de constituyentes afectados por la interferencia difiera según el criterio utilizado. Los umbrales establecidos por el criterio del error máximo deseable fue el más permisivo, lo que derivó que menos constituyentes presentaran interferencia por lipemia, la amplitud de dichos límites fue muy semejantes al obtenido por Fernández et al. y Lippi et al. (8,16)

A pesar de que este último criterio permite la personalización de cada constitu-

yente, los resultados identificaron umbrales más permisivos que el 10% de sesgo, incluso para analitos ampliamente reconocidos como susceptibles a la interferencia por lipemia. Una reciente investigación propone una modificación de este criterio para estimar el sesgo significativo sin considerar la variabilidad analítica del constituyente (17-20).

El valor del umbral preestablecido del $\pm 10\%$, que los proveedores de reactivos utilizan para considerar una interferencia significativa, presenta ciertas limitaciones, como no considerar las características de variabilidad analítica o biológica de los constituyentes. Los criterios de aceptación de interferencia no serán los mismos para los analitos con diferente variación biológica y rendimiento analítico, siendo el criterio del fabricante más permisible para magnitudes con pequeña variabilidad y menos permisivo en aquellas magnitudes con elevada variabilidad biológica. Por lo tanto, es injustificable que se utilicen valores arbitrarios del 10% como sesgo admisible de interferencia para todos los analitos de manera indistinta (21-23).

Tabla 3. Concentración sérica basal (sin el agregado del interferente) de los constituyentes analizados, metodologías, especificaciones para el máximo error admisible y porcentaje relativo de desviación de la concentración del constituyente con respecto al resultado inicial por influencia de la turbidez (lipemia) en el analizador de química líquida

Concentración sérica basal de los constituyentes investigados (sin el agregado de interferente)	Metodología de los constituyentes investigados	Límites de error máximo admisible (%) $\pm [1,96 (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}]$	Concentración de emulsión lipídica SMOFlipid® agregado (%)						
			0,05	0,10	0,20	0,40	0,60	0,80	1,00
			Concentración de triglicéridos (mg/dL)						
			304	434	680	891	1210	1658	1950
			% Cambio						
Glucosa (108 mg/dL)	Hexoquinasa	11,14	0,00	-0,45	-1,36	-1,82	-2,30	-1,82	-1,82
Urea (42,65 mg/dL)	Ureasa con Glutamato deshidrogenasa	32,40	-0,57	-0,82	-2,10	-3,92	-3,66	-7,27	-6,03
Creatinina (2,47 mg/dL)	Enzimática: Sarcosina/peroxidasa	10,29	0,00	-0,40	-0,81	-0,81	-1,00	-1,62	-2,23
Ácido úrico (5,41 mg/dL)*	Uricasa/peroxidasa	16,79	-2,13	-3,33	-6,84	-12,20	-20,10	-24,68	-29,67
Proteínas totales (5,78 g/dL)	Biuret	6,36	0,78	1,04	0,00	-0,69	-2,50	-4,76	-5,97
Albumina (3,32 g/dL)*	Verde de bromocresol	6,24	0,15	0,45	1,51	2,26	4,10	6,33	7,38
Bilirrubina total (0,78 mg/dL)*	Oxidación con vanadato	41,28	-0,65	-1,29	-4,52	-9,03	-14,20	-25,16	-44,73
Bilirrubina directa (0,38 mg/dL)*	Oxidación con vanadato	42,93	-2,63	-2,63	-6,58	-6,58	-18,40	-38,16	-44,74
Sodio (135 mmol/L)	Potenciometría indirecta	3,21	0,37	0,74	0,74	0,74	0,70	0,37	0,37
Potasio (3,91 mmol/L)	Potenciometría indirecta	8,57	0,26	0,51	0,64	0,90	1,20	1,53	1,53
Cloro (103 mmol/L)	Potenciometría indirecta	3,85	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,49	0,00
Calcio (8,3 mg/dL)	Colorimétrica/arsenazo	5,49	3,01	3,01	3,61	3,61	4,20	5,42	5,42
Fósforo (3,6 mg/dL)*	Fosfomolibdato	17,26	-5,56	-6,94	-13,89	-30,56	-50,00	-66,67	-84,72
Magnesio (1,78 mg/dL)	Azul de xilidil	12,26	0,00	0,28	0,28	0,56	1,40	1,69	1,12
Colesterol (181 mg/dL)	Colesterol oxidasa	11,09	-0,28	0,00	0,00	-0,55	0,00	0,00	0,00
HDL colesterol (41 mg/dL)*	Directo homogéneo	12,36	-0,30	-5,59	-3,46	-6,98	-6,95	-10,46	-35,34
Amilasa (85,5 U/L)	p-nitrofenil-maltoheptaósido bloqueado con etilideno	14,81	0,00	1,75	1,75	5,26	5,80	7,02	10,53
Lipasa (42 U/L)*	Ester 1,2-o-Dilauril-rac-Glicerol-3-Ácido Glutárico-(6'-metilresorufina)	26,96	-17,00	-45,45	-49,41	-62,06	-51,78	-57,71	-65,61
ALT (36,5 U/L)*	IFCC Cinética-UV con fosfato de piridoxal	25,88	-9,38	-15,63	-40,63	-68,75	-75,00	-78,13	-81,25
AST (33 U/L)*	IFCC Cinética-UV con fosfato de piridoxal	22,13	-9,09	-15,15	-42,42	-62,08	-69,70	-72,73	-75,76
FAL (233,5 U/L)	p-nitrofenilfosfato con tampón 2-amino-2-metil-1-propanol	16,32	2,46	1,48	2,96	0,49	1,97	0,49	-1,97
GGT (39 U/L)	L-g-glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida	21,04	-7,64	-8,81	-8,17	-7,82	-8,07	-7,04	-7,19
CK (87,1 U/L)	Hexocinasa/ G6PD, activado con N-acetil cisteína	30,33	-5,25	4,48	-2,65	-3,41	-9,02	-3,49	-9,95
LDH (201,5 U/L)	Lactato/NAD ⁺	11,73	-2,16	1,44	0,59	3,76	1,35	0,48	0,88
Proteína C reactiva (4,86 mg/dL)	Inmunoturbidimetría	59,05	-0,10	-0,93	-0,62	-1,23	-1,40	-1,23	-2,47

Los resultados son comparados con las especificaciones del máximo error admisible, los que exceden dichas especificaciones están sombreados y además marcados en negrita y cursiva.

(*) Constituyentes en las que se encuentra interferencia.

Los resultados de la presente investigación evidencian que empleando el umbral del 10%, ciertos constituyentes como: urea, proteínas totales, albúmina, sodio y calcio, no se hubieran detectado como sensibles a la interferencia en el analizador de química líquida, y lo mismo con las magnitudes de creatinina, proteínas totales, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, en el analizador de química seca. Lo que evidencia disparidad en los resultados de los estudios de interferencia^(22,23).

La principal causa de interferencia de la lipemia en la medición de diversas magnitudes bioquímicas es la dispersión

de luz provocada por la presencia de lipoproteínas en las muestras biológicas. La lipemia dispersa la luz en el espectro de 300 a 700 nm, dicha dispersión aumenta a medida que disminuye la longitud de onda, esto se traduce en que los ensayos con lecturas en longitudes de onda más cortas del espectro sean más susceptibles a la interferencia^(21,23).

La medición de la concentración de ciertos analitos en química clínica está basada en la reacción indicadora $NAD(P)^+ \leftrightarrow NADH(P) + H^+$, dado que las lecturas del cambio de absorbancia de esta reacción se realizan a una longitud de onda de 340 nm, metodologías que utilicen este indicador se verán muy afectados por la lipemia^(22,23).

Esto se evidencia en los resultados que presentó el analizador de química líquida para las enzimas ALT y AST que utilizan la reacción indicadora de conversión del NADH a NAD⁺. Los sesgos para ambas magnitudes llegaron hasta los valores de -81,25% y -75,76%, respectivamente; sesgos que sobrepasaron los tres límites de aceptabilidad para interferencias. Así mismo para el caso específico de la urea en el mismo analizador (método ureasa-glutamato deshidrogenasa) el porcentaje de variabilidad llegó a -7,27%, valor que solo excedió los límites de error sistemático deseable. Para los casos de glucosa (método de hexoquinasa), y CK (método Hexocinasa/ G6PD, activado con N-acetil

Tabla 4. Concentración sérica basal (sin el agregado del interferente) de los constituyentes analizados, metodologías, especificaciones para el máximo error admisible y porcentaje relativo de desviación de la concentración del constituyente con respecto al resultado inicial por influencia de la turbidez (lipemia) en el analizador de química seca

Concentración sérica basal de los constituyentes investigados (sin el agregado de interferente)	Metodología de los constituyentes investigados	Límites de error máximo admisible (%) $\pm [1,96 (CVa^2 + CVf^2)^{1/2}]$	Concentración de emulsión lipídica SMOFlipid® agregado (%)						
			0,05	0,10	0,20	0,40	0,60	0,80	1,00
			Concentración de triglicéridos (mg/dL)						
			304	434	680	891	1210	1658	1950
% Cambio									
Glucosa (116,6 mg/dL)	Glucosa oxidasa	9,82	0,43	0,73	0,56	1,03	0,56	0,81	-0,21
Urea (40,60mg/dL)	Colorimétrico: Ureasa con indicador de amoniaco	28,03	0,62	0,49	-0,74	-1,23	-2,46	-1,72	-2,09
Creatinina (1,10 mg/dL)	Enzimática: Sarcosina/peroxidasa	9,40	0,46	2,28	3,65	4,11	3,20	4,57	4,57
Ácido úrico (4,27 mg/dL)	Uricasa/peroxidasa	16,99	0,59	0,00	-0,23	0,00	0,12	0,47	-0,12
Proteínas totales (6,75 g/dL)	Biuret	5,81	-0,30	0,81	0,22	0,67	2,30	2,59	2,89
Albumina (4,13 g/dL)	Verde de bromocresol	5,83	0,36	1,21	0,00	-0,48	-0,24	0,00	-0,36
Bilirrubina total (0,43 mg/dL)	Difilina + hexafluorofosfato de 4-(N-carboximetilsulfamil) bencenodiazonio	41,57	-1,16	-4,65	4,65	6,98	5,81	8,14	11,63
Bilirrubina indirecta (0,32 mg/dL)	Colorimétrico de punto final con mordiente catiónico	41,67	-1,56	-1,56	1,56	3,13	3,13	1,56	1,56
Sodio (133,05 mmol/L)	Potenciometría directa	2,64	-0,11	0,71	1,13	1,77	2,63	3,38	4,85
Potasio (4,77mmol)	Potenciometría directa	8,59	0,94	1,15	1,36	1,99	2,52	3,56	3,98
Cloro (97,80 mmol/L)	Potenciometría directa	4,21	0,97	0,46	1,58	1,28	1,84	2,45	3,78
Calcio (8,85 mg/dL)	Colorimétrica/arsenazo	4,27	1,69	1,92	1,81	1,41	0,73	0,11	1,19
Fósforo (3,85 mg/dL)	Fosfomolibdato	15,15	1,30	-1,30	1,30	1,30	1,30	2,60	3,90
Magnesio (1,87 mg/dL)	colorante formazán	7,02	0,00	0,27	-0,27	0,27	-1,34	-0,53	-1,60
Colesterol (181,85 mg/dL)	Colesterol oxidasa/peroxidasa	10,80	-0,14	2,06	0,19	2,34	2,39	4,95	2,83
HDL colesterol (46,55 mg/dL)	Directo homogéneo	12,35	3,11	0,00	2,58	2,04	3,87	3,65	4,73
Amilasa (81,95 U/L)	Amilopeptina coloreada	14,95	0,31	-0,92	-3,23	-2,20	-3,66	-6,59	-10,56
Lipasa (126,55 U/L)*	1-oleil-2,3-diacetilglicerol	16,55	18,77	21,45	24,85	-	-	-	-
ALT (34,90 U/L)*	Piruvato oxidasa/peroxidasa con fosfato de piridoxal	23,09	-7,09	-14,70	-28,13	-47,30	-61,94	-71,57	-79,41
AST (33,85U/L)	Oxalato descarboxilasa/peroxidasa con fosfato de piridoxal	18,93	-1,18	0,74	-0,74	-0,30	-2,22	-0,74	-0,74
FAL (104,15 U/L)	nitrofenilfosfato con tampón 2-amino-2-metil- 1- propanol	11,24	1,92	1,97	1,92	5,23	9,22	8,35	7,54
GGT (51,85 U/L)	L-γ-glutamil-p-nitroanilida	17,76	1,06	-0,10	0,48	0,77	0,87	1,16	1,64
CK (79,70 U/L)	L-α-glicerofosfato oxidasa/peroxidasa, activado con N- acetil-L-cisteína	29,40	-1,25	-3,76	-5,90	-15,68	-19,26	-24,28	-28,92
LDH (158,50 U/L)	Piruvato/NADH	10,92	1,10	-1,23	0,79	-0,322	2,93	0,32	3,22
Proteína C reactiva (1,21 mg/dL)	inmunoensayo enzimático heterogéneo	58,28	8,26	4,13	5,37	4,13	7,44	2,89	-4,96

Los resultados son comparados con las especificaciones del máximo error admisible, los que exceden dichas especificaciones están sombreados y además marcados en negrita y cursiva.

(*) Constituyentes en las que se encuentra interferencia.

cisteína) que utilizan la misma reacción indicadora en el analizador de química líquida se presentó sesgos inferiores a -9,95%, valores que no superaron ninguno de los umbrales para considerar una interferencia significativa.

En el caso de la enzima LDH que utiliza la misma reacción indicadora en los analizadores de química seca (piruvato/NADH) y química líquida (método Lactato/NAD⁺), los sesgos obtenidos fueron menores a 3,76%, valores que no excedieron ninguno de los límites de interfe-

rencia utilizado en el presente estudio.

Las soluciones parenterales sintéticas utilizadas para inducir turbidez en las muestras en los estudios de interferencia contienen excipientes como el glicerol, que puede interferir en los métodos para determinar triglicéridos cuya reacción está basada en la oxidación del glicerol a fosfato de dihidroxiacetona. Dicha oxidación del glicerol es proporcional a la concentración de triglicéridos; por lo tanto, una mayor cantidad de glicerol en la muestra se traducirá en un aumento

falso de la concentración de triglicéridos.

La reacción para medir la actividad de la enzima lipasa en el analizador de química seca está basado en la hidrólisis del sustrato 1-oleil-2,3-diacetilglicerol a 2,3 diacetilglicerol y ácido oleico, posteriormente por acción de la enzima diacetinasa, el 2,3-diacetilglicerol es convertido a glicerol y ácido acético. La cantidad de glicerol producido es proporcional a la actividad de la enzima. Esta premisa podría explicar los resultados hallados para el caso específico de la enzima lipasa para

el analizador de química seca, alcanzando sesgos de +24,85%, además de presentarse resultados incongruentes en las últimas alícuotas. Fernández Prendes y Lebeck sugieren el empleo de muestras con lípidos nativos provenientes de pacientes para realizar estudios de interferencia por lipemia cuando los métodos están basados en la producción de glicerol⁽²¹⁻²⁴⁾.

En esta misma línea Zheng *et al.* compararon el uso de lípidos endógenos extraídos por ultra centrifugación de pacientes con hipertrigliceridemia y una emulsión lipídica comercial Intralipid para valorar el efecto de interferencia por lipemia sobre la medición de las enzimas ALT y AST. Los resultados demuestran que el efecto de la interferencia fue mucho menor cuando se utilizó los lípidos endógenos y que tal efecto era inverso a los niveles de actividad de las enzimas presente en las muestras. Los autores concluyeron que los laboratorios deben de ser conscientes de las diferencias de los resultados cuando se evalúa la interferencia por turbidez utilizando lípidos endógenos o exógenos, además que dicho efecto puede variar según la concentración del constituyente medido⁽²⁵⁾.

El suero normal tiene aproximadamente 93% de agua y 7% de fase sólida, es decir, lípidos y proteínas. En muestras lipémicas la proporción de la fase acuosa disminuye y la fase lipídica aumenta, por lo tanto, la medición de constituyentes que no se distribuyen en la fase lipídica, como es el caso de los electrolitos, se infraestima. Este efecto conocido como exclusión de electrolitos o de desplazamiento de volumen, ocurre en métodos que realizan prediluciones antes de su medición, asumiendo que la matriz sérica es predominante acuosa, como es el caso de las metodologías potenciométricas de electrodos selectivos (ISE) indirectos.

Una estrategia para eludir dicho efecto es emplear metodologías donde la determinación de la concentración de electrolitos no dependa de la proporción agua/sólido y la medición se realice en muestras sin diluir como en las metodologías de ISE directo. El efecto de exclusión de electrolitos es más marcado para el sodio, debido a su concentración plasmática relativamente alta y su estrecho rango fisiológico^(21,23).

En el presente estudio los límites establecidos por el criterio del error sistemático para el caso del electrolito sodio resultaron ser muy estrechos ($\pm 0,23\%$), comparado a los criterios del fabricante y al error máximo admisible que presentaron límites más amplios. Fernández-Prendes *et al.* recomiendan establecer el límite interferencia de $\pm 1,65 * 2\frac{1}{2} * (Cva)$, donde el CVa es el coeficiente de variación analítica, dato extraído de los estudios de control de calidad de cada laboratorio. Otro criterio recomendado por la *Clinical Laboratory Improvement Amendments 1988 (CLIA)* es considerar una interferencia significativa cuando la diferencia entre las concentraciones de sodio en la alícuota con interferente y sin interferente es $\geq 4 \text{ mmol/L}$ ^(20,26).

El presente estudio detectó interferencia significativa para el sodio cuando se utilizó los criterios del error sistemático deseable en ambos tipos de analizadores, a pesar de que el analizador de química seca utiliza la metodología de potenciometría directa. Para los criterios de Prendes *et al.* y el de CLIA, únicamente el analizador de química seca sobrepasa dichos límites en las últimas alícuotas del ensayo.

Cuando se compara el uso de emulsiones lipídicas y de lípidos nativos para la evaluación de la interferencia por lipemia en el caso del constituyente sodio, se producen discrepancias en los resultados. Al usar emulsiones lipídicas no se encuentra impacto significativo en los niveles de sodio en muestras con altas concentraciones del interferente, sin embargo, cuando la evaluación se realiza utilizando lípidos nativos se presentan sesgos negativos (pseudohiponatremia)^(26,27).

Dado que el efecto de la lipemia depende del número, del tamaño y de la composición de las lipoproteínas, los cambios fisicoquímicos en las muestras lipémicas endógenas y enriquecidas con emulsiones lipídicas comerciales serán distintos. Las emulsiones lipídicas están constituidas por liposomas ricas en fosfolípidos y quilomicrones ricos en triglicéridos de tamaño entre 200 a 600 nanómetros, mientras que los lípidos endógenos provenientes de sueros de pacientes contienen una compleja mezcla de compuestos lipoproteicos del tamaño entre 50 a

1000 nanómetros, lo que imitan mejor el proceso fisiopatológico de la lipemia. Sin embargo, el hecho de utilizar la ultra centrifugación para extraer los lípidos endógenos, el cual no está disponible en la mayoría de los laboratorios, además de la heterogeneidad del contenido de lipoproteínas endógenas en las muestras séricas, hace que persista la recomendación del uso de sueros lipémicos inducidos con emulsiones comerciales de nutrición parenteral para la valoración de la interferencia por lipemia.

Dentro de las limitaciones del presente estudio podemos mencionar el no haber incluido dentro del ensayo de interferencia el uso de muestras con lípidos de naturaleza endógena extraída de los propios pacientes, además de sueros con distintas concentraciones de los constituyentes evaluados.

Los laboratorios clínicos y distribuidores de reactivos utilizan diferentes criterios para establecer límites de tolerabilidad para las interferencias, sumado al uso de lípidos endógenos y exógenos para realizar los ensayos y al empleo de distintos analizadores y métodos para valorar los constituyentes bioquímicos, originan que los resultados sean discordantes, incluso evidenciándose efectos de interferencia distintos para un mismo constituyente.

Los laboratorios clínicos deben ser conscientes que la interferencia por lipemia es una fuente de error en la interpretación de los resultados de diversas magnitudes bioquímicas, por lo que es necesario disponer de procedimientos de actuación ante la presencia de muestras lipémicas. Así mismo, es de suma importancia, ante la falta de replicabilidad de los estudios de interferencia, armonizar los procesos e instaurar límites semejantes tolerables entre los laboratorios y fabricantes de insumos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López RM, Rigo R, Andrés MJ, Canalias F, Cano R, Esteve S, *et al.* Procedimiento para el estudio de interferencias exógenas en la medición de magnitudes biológicas. Documento técnico (2017). *Rev Lab Clínico.* 2018;11(3):147-52. DOI: 10.1016/j.labcli.2017.09.005
2. 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.
3. Soh SX, Loh TP, Sethi SK, Ong L. Methods to reduce lipemic interference in clinical chemistry tests: a systematic review and recommendations. *Clin Chem Lab Med.* 2021;60(2):152-161. DOI: 10.1515/cclm-2021-0979.
 4. Soleimani N, Mohammadzadeh S, Asadian F. Lipemia Interferences in Biochemical Tests, Investigating the Efficacy of Different Removal Methods in comparison with Ultracentrifugation as the Gold Standard. *J Anal Methods Chem.* 2020; 2020:9857636. DOI: 10.1155/2020/9857636.
 5. Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. *Clinical Chemistry: Techniques, Principles, and Correlations.*, 8th ed. The Netherlands: Wolters Kluwer, 2018. 768 p.
 6. Saldaña IM. Interferencia en las determinaciones de 24 constituyentes bioquímicos en el autoanalizador ADVIA 1800, causada por adición in vitro de emulsión comercial de nutrición parenteral a un pool de sueros. *An Fac Med.* 2016;77(2):147. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v77i2.11820>
 7. Gómez R, Alsina MJ, Álvarez V, Barba N, Cortés M, Llopis MA, et al. Hemólisis en las muestras para diagnóstico. *Rev Lab Clin.* 2009;2: 185–195. DOI: 10.1016/j.labcli.2009.08.002
 8. Fernández Y, Ruiz MJ, Barrionuevo M, Beteré B, Antón A, Gasalla JM. Evaluation Of the interference produced by hemolysis in the measurement of different biochemical constituents in the Atellica® Solution analyzer (Siemens Healthineers). *Rev Med Lab.* 2021;(2): 70-76. DOI: 1020960/revnedlab.00065
 9. Gella FJ, Alsina MJ, Biosca C, Serrat N, Montesinos M, Ruiz J, et al. Evaluación multicéntrica de materiales para el control de calidad de los índices séricos. *Rev Lab Clínico.* 2015;8(2):61-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2015.02.004>
 10. Parra-Robert M, Sandalinas S, Fernández-Galán E, González de la Presa B, Bedini JL. Verificación e implantación en un laboratorio de urgencias de un sistema de medición de los índices séricos (hemólisis, ictericia y lipidemia) en un Dimension® EXL™. *Rev Lab Clínico.* 2016;9(4):166-72. DOI: 10.1016/j.labcli.2016.06.002
 11. Farrell CJ, Carter AC. Serum indices: managing assay interference. *Ann Clin Biochem.* 2016;53(5):527-538. DOI: 10.1177/0004563216643557.
 12. Sociedad Española de. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Procedimiento para el estudio de la interferencia por hemólisis, bilirrubina y turbidez y para la verificación de los índices de hemólisis, ictericia y lipemia. [Internet]. Barcelona: Documento técnico, SEQC; 2013 [citado el 1 agosto de 2023]. Disponible en: https://www.seqc.es/es/comisiones/comision-de-metrologia-y-sistemas-analiticos/_id:18/
 13. Smoflipid 20% Aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva, aceite de pescado [Internet]. Alemania: Fresenius Kabi AG; c2023 [citado 10 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.fresenius-kabi.com/ar/documents/SMOFLIPID_M093094_00AR.pdf. Consultado el 9 de febrero 2023.
 14. Ricós C, García Lario JV, Álvarez V, Cava F, Doménech MV, Hernández A, et al. Biological variation database. The 2014 update. [Internet]. Madison-Wisconsin: Westgard QC; c2019 [citado 10 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>.
 15. Carobene A, Aarsand AK, Bartlett WA, Coskun A, Diaz-Garzon J, Fernandez-Calle P, et al. The European Biological Variation Study (EuBIVAS): a summary report. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2022;60(4):505-517. DOI: 10.1515/cclm-2021-0370.
 16. Lippi G, Cadamuro J, von Meyer A, Simundic AM; 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. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(5):718-727. DOI: 10.1515/cclm-2017-1104.
 17. Monneret D, Mestari F, Atlan G, Corlouer C, Ramani Z, Jaffre J, et al. Hemolysis indexes for biochemical tests and immunoassays on Roche analyzers: determination of allowable interference limits according to different calculation methods. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(2):162-169. DOI: 10.3109/00365513.2014.993691.
 18. ArulvijayaVani S, Mohanraj PS, Reeta R. Evaluating Interference of Lipemia on Routine Clinical Biochemical Tests. *J Lab Physicians.* 2022;15(2):269-275. DOI:10.1055/s-0042-1758664
 19. Knezevic CE, Ness MA, Tsang PHT, Tenney BJ, Marzinke MA. Establishing hemolysis and lipemia acceptance thresholds for clinical chemistry tests. *Clin Chim Acta.* 2020; 510:459-465. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.004.
 20. Fernández-Prendes C, Castro-Castro MJ, Jiménez-Añón L, Morales-Indiano C, Martínez-Bujidos M. Discrepancies in Lipemia Interference Between Endogenous Lipemic Samples and Smoflipid®-Supplemented Samples. *EJIFCC* [Internet]. 2023 [citado 15 de agosto de 2023]; 34(1):27-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10131237/pdf/ejifcc-34-027.pdf>.
 21. Fernández-Prendes C, Castro MJ, Sánchez L, Rapún L, Morales-Indiano C, Arrobas T. Handling of lipemic samples in the clinical laboratory. *Adv Lab Med.* 2023;4(1):5-27. DOI: 10.1515/almed-2023-0003.
 22. Nikolac N, Simundic AM, Miksa M, Lima-Oliveira G, Salvagno GL, Caruso B, Guidi GC. Heterogeneity of manufacturers' declarations for lipemia interference: an urgent call for standardization. *Clin Chim Acta.* 2013;426:33-40. DOI: 10.1016/j.cca.2013.08.015.
 23. Nikolac N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. *Biochem Med (Zagreb).* 2014; 24(1):57-67. DOI: 10.11613/BM.2014.008.
 24. Lebeck J, Brock B. Plasma glycerol levels in men with hypertriglyceridemia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021; 81(4):298-302. DOI: 10.1080/00365513.2021.1904282.
 25. Zheng YZ, Pearce RW, McShane AJ. Lipemia Interference for ALT and AST: Effect from Native Lipid and Commercial Lipid Emulsion-Supplemented Samples. *J Appl Lab Med.* 2020;5(4):817-819. DOI: 10.1093/jalm/jfaa025.
 26. McCarron EP, Murray E, McKeeman GC, Coward SM, Hamilton P, Connolly G, Roberts BV. Investigating the effects of endogenous lipaemia on the measurement of sodium by indirect ion specific electrode potentiometry. *Ann Clin Biochem.* 2022;59(5):324-329. DOI: 10.1177/00045632221098628.
 27. Koch CD, Vera MA, Messina J, Price N, Durant TJS, El-Khoury JM. Preventing pseudohyponatremia: Intralipid®-based lipemia cutoffs for sodium are inappropriate. *Clin Chim Acta.* 2021; 520:63-66. DOI: 10.1016/j.cca.2021.05.032.