

## Criterios para la valoración de la significación analítica y clínica de las interferencias en bioquímica clínica

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.  
Comité científico. Comisión efectos de los medicamentos en química clínica<sup>(a)</sup>

Documento E. Fase 3. Versión 1.

Preparado por: José Luis Castaño Vidriales

### Introducción

El objetivo de este documento es proporcionar unos criterios generales para valorar una interferencia analítica.

En los documentos anteriores A-D, se han definido las interferencias y se han propuesto métodos para cuantificarlas (1-4).

En el Documento D de esta comisión se dice que: pocos procedimientos analíticos están libres de interferencias y que el grado de interferencia que se puede aceptar en un procedimiento se debe basar en criterios estadísticos, criterios químico-analíticos y en criterios clínicos.

También se definen y se hace distinción entre las «interferencias analíticamente significativas» y las «interferencias clínicamente significativas». Las primeras son aquellas que, de acuerdo con la IUPAC (5), producen en un procedimiento analítico un error sistemático mayor que tres veces la desviación típica encontrada en un estudio de precisión para una determinada concentración del constituyente en estudio (4, 6) y que son las que producen un error sistemático mayor que el justificable debido a la imprecisión del método, o a la incertidumbre de la medida.

Las «interferencias clínicamente significativas» son aquellas interferencias analíticas que, de forma general, conducen a errores importantes en la interpretación de los resultados del laboratorio. Se considerarán como tales cuando en términos relativos el valor de la interferencia sea mayor de la mitad del coeficiente de variación biológico intraindividual (4, 6).

Los objetivos analíticos pueden ser considerados como los requisitos deseables para las características y aceptabilidad y de operación de los procedimientos analíticos que permitan un adecuado cuidado de los pacientes (7).

La mayor probabilidad de diagnóstico equivocado, por error analítico, del resultado de una prueba se produce a una concentración en la cual se lleva a cabo el diagnóstico y se denomina «concentración crítica» ( $X_c$ ) (8). Para cada concentración crítica, se puede formular un estándar de rendimiento, que consiste en la concentración de decisión clínica,  $X_c$  y en el «error permisible o error máximo tolerable» (EP).

Se define la exactitud de una medida como la concordancia entre el resultado de una medida y su verdadero valor, y a la diferencia entre ambos se le denomina error analítico.

### Características y objetivos analíticos

La evaluación de un procedimiento analítico comienza con la identificación de los objetivos bien para demostrar la validez clínica del método o bien para identificar las fuentes de error que necesitan mejorar. Cuando se establecen objetivos analíticos éstos han de ser fácilmente comprensibles, alcanzables y verificables por quienes pretenden utilizarlos y deben ser establecidos de forma clara para asegurar una interpretación adecuada (7-20).

Hay tres tipos de errores que pueden afectar a los resultados de un paciente determinado: 1) errores aleatorios (imprecisión o no reproducibilidad), 2) errores sistemáticos (inexactitudes) y 3) inespecificidades (interferencias) (12). Estudiando la naturaleza de los errores sistemáticos, se encuentra que no dependen únicamente de las limitaciones del análisis y así las interferencias dependen de la especificidad y de la concentración del interferente en las muestras de los pacientes.

Es importante establecer objetivos analíticos para el error permisible total de un procedimiento analítico, delimitando las causas del mismo. Se debe tener siempre en cuenta que el error analítico total es la suma de los distintos tipos de errores. La suma debe ser menor que el límite establecido para el error analítico total. En otras palabras, la suma de los distintos errores o el error total siempre ha de ser menor que el error máximo tolerable o permisible para este procedimiento analítico. Estas cualidades pueden ser catalogadas como pretensiones u objetivos analíticos, y así se han descrito objetivos analíticos para la imprecisión; estableciéndose que la imprecisión deseable ha de ser igual o menor que la mitad de la variabilidad biológica intraindividual (7, 14-16). Para la inexactitud el objetivo analítico más obvio a adoptar es que los procedimientos analíticos no posean inexactitud, es decir, ningún procedimiento de medida debe generar errores sistemáticos (14, 15), y todo ello para que los resultados sean transferidos, tanto en el espacio como en el tiempo. Los requisitos clínicos son, por tanto, que la imprecisión máxima tolerable y que la inexactitud máxima tolerable de los procedimientos analíticos deben ser seleccionados de modo que la proporción de los resultados erróneos emitidos por estos procedimientos sea lo más pequeña posible (16).

### Objetivos analíticos para interferencias. Límites analíticos y clínicos

Análogamente se han planteado objetivos globales para inespecificidades o interferencias (4): «el objetivo analítico para

(a) Composición de la Comisión: F. Antoja, M.T. Casamajó, J.L. Castaño, P. Chueca, M. Doménech, H. Douezi, M.D. Fernández, R. Galimany (Presidente), N. Gascón, J.M. Gelabert, R. Güell, J. Herrera e I. Rojo.



**Tabla I. Ejemplos\* de límites para interferencias analíticamente significativas (LIAS)**

Constituyente	Concentración de decisión	s	LIAS
Bilirrubina ( $\mu\text{mol/L}$ )	17,1	0,17	0,51
	342	5,03	15,09
Calcio (II) (mmol/L)	2,12	0,02	0,06
	2,75	0,03	0,09
Colesterol (mmol/L)	6,5	0,05	0,15
Creatinino ( $\mu\text{mol/L}$ )	177	2,17	6,51
Glucosa (mmol/L)	2,75	0,04	0,12
	6,60	0,11	0,33
	11,00	0,19	0,57
Hierro (II + III) ( $\mu\text{mol/L}$ )	17,9	0,21	0,63
Fosfato no esterificado (mmol/L)	1,45	0,029	0,087
Triglicérido (mmol/L)	1,82	0,037	0,111
Urea (mmol/L)	9,60	0,19	0,57
Urato ( $\mu\text{mol/L}$ )	357	6,07	18,21
Aspartato aminotransferasa ( $\mu\text{kat/L}$ )	0,17	0,014	0,042
	0,55	0,013	0,039
Alanina aminotransferasa ( $\mu\text{kat/L}$ )	0,12	0,009	0,027
	0,50	0,011	0,030

(\*) Estos valores de límites para interferencias analíticamente significativas son ejemplos, y no valores asumidos por la SEQC, ya que como se indica en el texto para cada procedimiento analítico y para cada analizador se deben calcular estos límites para poder aplicarlos adecuadamente.

**Tabla II. Ejemplos\* de límites para interferencias clínicamente significativas (LICS) (ver texto)**

Constituyente	Concentración crítica	$CV_{bi}$ (%)	LICS
Albumina (g/L)	35	2,3	0,40
Bilirrubina ( $\mu\text{mol/L}$ )	17,1	18,7	1,61
	342		31,98
Calcio (II) (mmol/L)	2,12	2,3	0,024
	2,75		0,032
Colesterol (mmol/L)	6,5	7,9	0,26
Creatinino ( $\mu\text{mol/L}$ )	177	7,3	6,46
Glucosa (mmol/L)	2,75	12	0,165
	6,60		0,396
	11,00		0,660
Hierro (II + III) ( $\mu\text{mol/L}$ )	17,9	9,8	1,77
Fosfato no esterificado (mmol/L)	1,45	9,6	0,07
Ion potasio (mmol/L)	3	3,7	0,056
	6		0,112
Ion sodio (mmol/L)	130	0,6	0,39
	150		0,45
Proteína (g/L)	70	2,2	0,77
Tiroxina ( $\mu\text{mol/L}$ )	38,7	4,8	0,93
	167,7		4,02
Triglicérido (mmol/L)	1,82	18,2	0,17
Urea (mmol/L)	9,60	13,1	0,63
Urato ( $\mu\text{mol/L}$ )	357	11,8	21,0
Aspartato aminotransferasa ( $\mu\text{kat/L}$ )	0,17	14,4	0,012
	0,55		0,040
Alanina aminotransferasa ( $\mu\text{kat/L}$ )	0,12	29,3	0,018
	0,50		0,073

(\*) Estos valores de límites para interferencias analíticamente significativas son ejemplos, y no valores asumidos por la SEQC, ya que como se indica en el texto para cada procedimiento analítico y para cada analizador se deben calcular estos límites para poder aplicarlos adecuadamente.

un procedimiento de determinación es que no tenga interferencias (4, II).

Una vez establecido un objetivo global e hipotético, se deben fijar criterios para decidir la existencia de interferencias. Por ejemplo, para la interferencia de la bilirrubina en la determinación de la glucosa, se dice que si para la concentración de decisión clínica de glucosa de 6,6 mmol/L, la presencia de bilirrubina en el espécimen produjese un error menor de 0,165 mmol/L en la glucosa (2,5%), este error no sería clínicamente significativo. Esta situación es verdad su-

poniendo que fuese la bilirrubina la única fuente de errores: pero para la valoración global de métodos analíticos se deben sumar todos los errores: el error sistemático (ES), es aleatorio (EA) y el debido a la interferencia (EI), y compararlos con el error analíticamente permisible, es decir:

$$ET = ES + EA + EI; \quad ET < EP$$

Hay que destacar que para efectos prácticos y desde el punto de vista clínico el único parámetro de importancia es



el error analítico total, y como se ha citado anteriormente ha de ser menor que el error permisible.

### Límites para interferencias analíticamente significativas

A continuación y a modo de ejemplo se indican en la tabla I algunos de los límites para las interferencias analíticamente significativas (LIAS), definidas como los valores a partir de los cuales se considera a una interferencia como analíticamente significativa y cuyo valor se obtiene a través de la siguiente fórmula:  $LIAS = 3s$ , y donde  $s$  es la desviación típica del procedimiento analítico. Hay que tener en cuenta que la desviación típica depende tanto del procedimiento analítico como del analizador utilizado. En este ejemplo se han utilizado las obtenidas en un estudio de evaluación de un analizador (21).

### Límites para interferencias clínicamente significativas

A continuación y a modo de ejemplo se indican en la tabla II algunos de los límites para decidir acerca de la existencia de interferencias clínicamente significativas (LICS), cuando los valores a partir de los cuales a una interferencia se le considera como clínicamente significativa, y que se calculan a través de la siguiente fórmula:  $LICS = (CV_{bi} / 2) (Xc / 100)$ ; donde  $CV_{bi}$  es el coeficiente de variación biológica intraindividual y  $Xc$  es la concentración crítica o de decisión clínica del constituyente utilizado en el estudio de interferencias. Para  $CV_{bi}$  se ha seleccionado alguno de los diferentes valores que han sido publicados por la comisión de valor semiológico (22). Para los valores de  $Xc$ , se han utilizado las concentraciones críticas o de decisión clínicas publicadas (9), y a las que se recomienda efectuar el estudio de las interferencias (10); algunos constituyentes, como por ejemplo la glucosa, tienen varias concentraciones de decisión clínica.

Correspondencia:  
Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular.  
Comisión Efectos de los medicamentos en Química Clínica.  
C/ Llançà, 51. bajos.  
08025 Barcelona.

### Bibliografía

1. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión Efectos de los medicamentos en química clínica. Nociones generales y objetivos. Boletín Informativo SEQC 1989; 51: 3-9.
2. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión Efectos de los medicamentos en química clínica. Protocolo para la valoración in vitro de las interferencias por medicamentos. Quim Clin 1992; 11: 449-52.
3. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión Efectos de los medicamentos en química clínica. Protocolo para el estudio de las interferencias analíticas in vitro por sistemas binarios de medicamentos. Quim Clin 1994; 13: 504-5.
4. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión Efectos de los medicamentos en química clínica. Estudio de las interferencias analíticas endógenas en química clínica. Quim Clin 1994; 13: 84-92.
5. International Union of Pure and Applied Chemistry. Definition and classification of interferences in analytical procedures. Pure Appl Chem 1989; 61: 91-5.
6. Castaño Vidriales JL. Interferences in clinical chemistry. JIFCC 1994; 6: 10-4.
7. Fraser CG, Hayltoft PP, Lytken LM. Setting analytical goals for random analytical error in specific clinical monitoring situations. Clin Chem 1990; 36: 1625-8.
8. Fraser CG. The application of theoretical goals in proficiency testing. Arch Pathol Lab Med 1988; 111: 404-15.
9. White GH, Fraser CG. The evaluation kit for clinical chemistry. J Autom Chem 1984; 6: 122-41.
10. Kaplan AL, Pesce JA. Química clínica. Teoría, análisis y correlación. 1ª Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1986.
11. Castaño JL. Criterios para la interpretación de las interferencias en química clínica. En: Antoja F, dir. Interferencias analíticas en química clínica. Barcelona: Comité de Publicaciones SEQC, 1993: 25-37.
12. Powers DM. Establishing and maintaining performance claims. A manufacturer's viewpoint. Arch Pathol Lab Med 1992; 116: 718-25.
13. Krouwer JS. Estimating total analytical error and its sources. Techniques to improve method evaluation. Arch Pathol Lab Med 1992; 116: 726-31.
14. Fraser CG. Calidad analítica deseable. Quim Clin 1989; 8: 73-5.
15. Fraser CG. Desirable performance standards for clinical chemistry test. Adv Clin Chem 1983; 23: 299-339.
16. Harris EK. Statistical principles underlying analytical goals-setting in clinical chemistry. Am J Clin Pathol 1979; 72: 374-82.
17. Stamm D. How the reliability of clinical laboratory analyses affects the medical assessment of results: a new model and its uses. En: Lins HJ, Swaminathan R, Robertshaw AM, dirs. Fourth Asian-Pacific Congress of Clinical Biochemistry. Proceeding. Hong Kong: Gardiner-Cadwell communications, 1988; 199: 410-6.
18. Ehrmeyer SS, Laessing RH. The relationship of intralaboratory bias and imprecision on laboratories' ability to meet medical usefulness limits. Am J Clin Pathol 1988; 89: 14-8.
19. World association of societies of pathology. Analytical goals in clinical chemistry their relationship medical care. Proceeding of the subcommittee on analytical goals in clinical chemistry. Am J Clin Pathol 1979; 71: 624-30.
20. Skendzel LP, Barnett RN, Platt R. Medically useful criteria for analytic performance of laboratory test. Am J Clin Pathol 1985; 83: 200-5.
21. Castaño VJL, Araquistain JL. Evaluación del analizador ERIS-6170. Quim Clin 1988; 7: 83-95.
22. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión Valor semiológico de las magnitudes bioquímicas. Interpretación de un cambio entre dos valores consecutivos de una magnitud bioquímica. Quim Clin 1989; 8: 357-61.