

Interferencias en la medición de troponina

Documento Ñ, Fase 3, Versión 3

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular

Comité Científico

Comisión de Interferencias y Efectos de los Medicamentos (*)

Preparado por: M^a del Patrocinio Chueca Rodríguez, Roser Güell Miró, José M^a Gelabert Orench, Fernando Izquierdo Quirce

ÍNDICE

- 0 Introducción
- 1 Objeto y campo de aplicación
2. Conceptos básicos y definiciones
3. Tipos de interferencias
 - 3.1. Interferencias endógenas convencionales
 - 3.2. Extracciones de la vía intravenosa
 - 3.3. Tipo de muestra
 - 3.4. Anticuerpos contra los componentes de los reactivos
 - 3.5. Anticuerpos polirreactivos: factor reumatoide
 - 3.6. Formación de macrocomplejos
 - 3.7. Anticuerpos contra el componente en estudio
 - 3.8. Factor interferente (autoanticuerpos)
 - 3.9. Formación de complejos macromoleculares
 - 3.10. Miscelánea
4. Eliminación de interferencias
 - 4.1. Interferencias endógenas convencionales
 - 4.2. Extracciones de la vía intravenosa
 - 4.3. Tipo de muestra
 - 4.4. Anticuerpos contra los componentes de los reactivos
 - 4.5. Anticuerpos polirreactivos: factor reumatoide
 - 4.6. Formación de macrocomplejos
 - 4.7. Anticuerpos contra el componente en estudio
 - 4.8. Factor interferente (autoanticuerpos)
 - 4.9. Formación de complejos macromoleculares
 - 4.10. Miscelánea
5. Recomendaciones
6. Bibliografía

0. INTRODUCCIÓN

El diagnóstico del infarto agudo de miocardio (IAM) ha experimentado un importante avance en los últimos 20 años, debido a que el pronóstico del paciente está muy relacionado con la precocidad del diagnóstico y porque la aplicación del tratamiento específico disminuye las complicaciones posteriores y mejora la supervivencia.

Los criterios de la OMS (1) incluían la elevación de la actividad enzimática de la creatininasasa y su isoenzima creatininasasa 2, siendo esta última susceptible de presentar interferencias por la

presencia de la creatininasasa “macro” cuando se utilizaba la técnica de inmunoinhibición (2).

La disponibilidad posterior de otros marcadores de lesión miocárdica como la troponina, con una elevada cardioespecificidad y con mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del IAM, podría llevar al profesional del laboratorio clínico a la falsa creencia de haber encontrado el marcador bioquímico ideal en el síndrome coronario agudo (SCA), aunque se admite que al compararla con las magnitudes existentes, la troponina presenta las mejores características (3,4).

El marcador bioquímico ideal debe poseer una alta sensibilidad y especificidad, aumentar su valor precozmente después del cuadro clínico para facilitar un rápido diagnóstico, permanecer elevado durante varios días y con un tiempo de respuesta inferior a 60 minutos.

La amplia utilización de la medición de troponina, basada fundamentalmente en los procedimientos de inmunoanálisis, ha demostrado que también es susceptible de interferencias que disminuyen su especificidad diagnóstica, por lo que la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) recomienda que, antes de introducir la magnitud en la práctica clínica, se consideren los posibles interferentes (5).

El conocimiento de los falsos positivos y negativos en la medición de troponina, es imprescindible para evitar el error diagnóstico y terapéutico en el manejo del SCA. En este documento no se hace referencia a las elevaciones de troponina observadas en otras condiciones clínicas diferentes del SCA (6).

1. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El objeto de este documento es informar a los profesionales de la salud de la posible existencia de interferencias en la medición de troponina, describir las causas posibles y recomendar el procedimiento para confirmar su presencia y su posible eliminación.

2. CONCEPTOS BÁSICOS Y DEFINICIONES

La troponina es una de las proteínas miofibrilares del músculo esquelético que regula la contracción muscular en relación con el ion calcio. Se compone de tres péptidos llamados troponina T (TnT), troponina I (TnI) y troponina C (TnC).

La troponina T regula la tropomiosina, la troponina I inhibe la unión actina-miosina y la troponina C es el receptor del calcio, ya que al unirse al mismo se produce la inhibición de la acción de la troponina I sobre la tropomiosina, permitiendo la formación de los puentes actina-miosina y activando de este modo la contracción.

* Composición de la Comisión

F. Antoja Ribó, MT. Casamajó Dalmau, JL. Castaño Vidriales †, MP. Chueca Rodríguez, H. Douezi Lecha, MD. Fernández Delclós, N. Fernández García, R. Galimany Solé, JM. Gelabert Orench, R. Güell Miró (presidenta), F. Izquierdo Quirce, I. Rojo Vizcaíno, S. Ventura Pedret

En el diagnóstico del SCA se utilizan en la práctica clínica dos tipos de troponina: la TnI y la TnT.

- *Anticuerpos heterófilos*: Grupo de anticuerpos con multiespecificidad que reaccionan con antígenos heterogéneos
- *Anticuerpo multiespecífico*: Anticuerpo que se une con diferentes antígenos estructurales a través de su lugar de unión antigénico
- *Anticuerpo poliespecífico*: Ver anticuerpo multiespecífico
- *Factor reumatoide*: Autoanticuerpo que se une a múltiples determinantes antigénicos en la porción Fc de la IgG
- *HAMA*: Anticuerpos humanos anti-ratón
- *Índice de hemólisis (IH)*: Se expresa en unidades arbitrarias, correspondiendo al número que indica la concentración de hemoglobina de la muestra expresada en mg/dL (12). En la actualidad se realiza la medición espectrofotométrica en los autoanalizadores, por lo que se debe establecer en cada laboratorio la correlación entre el IH y la concentración de hemoglobina (16).

3. TIPOS DE INTERFERENCIAS

3.1. Interferencias endógenas convencionales

• *Hemólisis TnI*: La presencia de hemólisis en el espécimen del paciente provoca una interferencia positiva en las concentraciones de TnI inferiores al límite de decisión recomendado por el procedimiento técnico para diagnosticar el infarto agudo de miocardio, limitación que el fabricante establece en las instrucciones de uso de los reactivos y que no afecta por igual a todos los procedimientos de medida existentes en el mercado. Este estudio compara el efecto de la hemólisis en los procedimientos de TnI de Ortho-Clinical Diagnostics Vitros® ECI y de Beckman-Coulter Access® 2 (AccuTnI)(7).

En contraposición, cuando se utilizan otros procedimientos técnicos, se han descrito valores inferiores a los reales, con interferencia negativa incluso a concentraciones de hemoglobina menores que las señaladas por el fabricante, lo cual puede llevar a errores diagnósticos cuando el resultado del espécimen se encuentra cerca del límite de decisión. No obstante, el fabricante establece dicha limitación para concentraciones de hemoglobina superiores a 400 mg/dL (4 g/L) (8). Esta interferencia afecta a las muestras con valores de TnI superiores al intervalo de referencia del procedimiento. El estudio se ha realizado con el analizador automático ACS 180 SE (Chiron Diagnostics).

Según Ver Elst (9) se obtienen valores inferiores a los reales con hemólisis ligeras utilizando la tecnología MEIA (AxSYM® de Abbott) y, al establecer la comparación con el Stratus® II (Dade Behring), que utiliza un inmunoanálisis fluorimétrico, observa que los valores del primero son 3 o 4 veces mayores que los del segundo, aunque encuentra una buena correlación entre los valores numéricos y los datos clínicos de ambos métodos.

Dasgupta (10) observa las mismas variaciones que Ver Elst (9) pero el estudio comparativo lo realiza entre la tecnología MEIA (AxSYM® de Abbott) y el análisis quimioluminiscente del ACS:180® (Bayer Diagnostics), observando un descenso no significativo de la TnI con concentraciones moderadas de hemoglobina como por ejemplo 20 mg/dL (0,2 g/L) con el primer método, pero que es estadísticamente significativo al aumentar el índice de hemólisis en ambos métodos hasta concentraciones de hemoglobina superiores a 40 mg/dL (0,4 g/L). Zaman (11) describe, al comparar los mismos métodos, que las concentraciones de hemoglobina inferiores a 4,5 g/L producen cambios inferiores al 10% en el valor de la TnI.

Se debe considerar que no es lo mismo la hemólisis que un hemolizado, ya que este último presenta restos celulares y proteicos

que también pueden interferir; no obstante, con índices bajos de hemólisis (índice hemólisis < 300) la interferencia puede ser mínima, aunque es dependiente del método utilizado (12). El estudio se ha realizado para la tecnología utilizada por Dade Behring Diagnostics.

La medición de TnI en sangre utilizando la prueba rápida del Stratus® CS (Dade Behring) no presenta interferencias por la hemólisis hasta concentraciones de hemoglobina de 210 µmol/L (3,38 g/L) (13).

• *Hemólisis TnT*: La presencia de hemoglobina produce una interferencia negativa en el valor de TnT, que es estadísticamente significativa al aumentar la concentración de hemoglobina de 1 a 10 g/L; este descenso también se observa cuando se utiliza hemoglobina purificada, lo que sugiere que es la hemoglobina liberada en el proceso de hemólisis la responsable de la disminución observada, aunque no se conoce el mecanismo por el que se produce. Se recomienda evaluar los criterios de aceptación de las muestras, con objeto de evitar falsos negativos. El incremento de la hemoglobina en 1 g/L en el espécimen disminuye la probabilidad de encontrar un valor de TnT superior a 0,1 µg/L en un 2,5%. El estudio se ha realizado en el autoanalizador Elecsys® (Roche Diagnostics) (14).

Algunos autores como Sodi (15) consideran que la hemólisis produce un descenso mayor que la hemoglobina, siendo la causa fundamental la liberación de proteasas como la cathepsina E con capacidad de degradar la TnT. Dicha degradación se podría reducir con un inhibidor como la pepstatina A a 37°C durante un tiempo de 48 horas. Cuando la concentración de hemoglobina es de 0,75 g/L (IH=31), el valor de la TnT disminuye más del 10% de la concentración inicial, pero cuando el índice de hemólisis es de 50, el descenso de TnT puede alcanzar el 50%, siendo coincidentes los resultados con los de Snyder (16), que con un índice de hemólisis de 5,14 g/L, encuentra un descenso del 30%, comparable con el 25% de Sodi para un índice similar de hemólisis (15).

La medición de TnT en sangre utilizando la prueba rápida CARDIAC T® Quantitative test (Roche Diagnostics) no presenta interferencia con concentraciones de hemoglobina inferiores a 2000 mg/L (2 g/L) (17).

• *Bilirrubina*: Las muestras con concentraciones de bilirrubina desde 5 a 20 mg/dL (85,5 a 342 µmol/L), producen disminuciones significativas de la concentración de TnI cuando se utiliza el analizador AxSYM® (Abbott Laboratories), pero afecta en menor medida al diagnóstico en los resultados elevados de troponina. Sin embargo, cuando se utiliza el analizador ACS: 180® (Bayer Diagnostics) se pueden detectar ligeros descensos que no son significativos. Estas diferencias se explican por la distinta tecnología que utilizan las diferentes opciones existentes en el mercado que, en este caso, son un inmunoanálisis de micropartículas y de quimioluminiscencia respectivamente (10).

Otros autores como Ver Elst (9) describen el mismo tipo de interferencia, encontrando descensos en las concentraciones de TnI de 69,2% en presencia de 10 mg/dL (171 µmol/L) de bilirrubina y de 100% para una concentración de 20 mg/dL (342 µmol/L) si las concentraciones de TnI son bajas; sin embargo para valores más elevados de TnI encuentra sólo un descenso de un 15,3% con una concentración de 20 mg/dL (342 µmol/L), por lo que existe una discrepancia sobre la magnitud de la interferencia.

Kwon (8) observa que la interferencia negativa se puede detectar con concentraciones mayores de 5,0 mg/dL (85,5 µmol/L), inferiores a los 40 mg/dL (684 µmol/L) de bilirrubina conjugada o no conjugada descritas por el fabricante, pudiendo suceder que la presencia de bilirrubina interfiera sólo en las muestras con valores superiores al intervalo de referencia, lo que afecta más al diagnóstico correcto del paciente.

La medición de la troponina en sangre utilizando la prueba rápida del Stratus® CS (Dade Behring) no presenta interferencias por la bilirrubina con concentraciones inferiores a 500 µmol/L (13).

La medición de la TnT en sangre utilizando la prueba rápida CARDIAC T® Quantitative test (Roche Diagnostics) no presenta interferencia con concentraciones de bilirrubina inferiores a 200 mg/L (342 µmol/L) (17).

• **Triglicérido:** La medición de TnI presenta una interferencia negativa cuando la concentración de triglicérido es superior a 1000 mg/L (1,13 mmol/L). Algunos autores consideran que la interferencia influye según la concentración de TnI del espécimen (8,9).

Cuando se realiza la medición de TnI en sangre utilizando la prueba rápida del Stratus® CS (Dade Behring) no presenta interferencias por la presencia de triglicérido con concentraciones inferiores a 7 mmol/L (13).

La medición de TnT en sangre utilizando la prueba rápida CARDIAC T® Quantitative test (Roche Diagnostics) no presenta interferencia con concentraciones de triglicérido inferiores a 5000 mg/L (5,65 mmol/L) (17).

En la tabla I se resumen las interferencias endógenas convencionales en la medida de la troponina.

3.2. Extracciones de la vía intravenosa

La extracción correcta del espécimen para la medida de TnI es importante, como lo demuestra la interferencia positiva que se produce cuando existe contaminación con plasmion (gelatina fluida modificada), albúmina, hidroxietil almidón (HES) y suero salino, siendo el efecto más importante con los dos últimos productos y dependiente de la concentración de TnI del espécimen que se mide. La interferencia aumenta tanto con el incremento de la dilución por los productos citados como con el aumento del valor de la TnI, aunque no se observaron falsos positivos (18).

3.3. Tipo de muestra

La utilización de plasma, ya sea utilizando EDTA o heparina como anticoagulantes, produce valores más elevados que en el suero, 13,2 y 14,5% respectivamente (19). El estudio se realiza para el AIA®-21 (TOSOH Corp.) comparado con varios análisis para la medición de TnI.

No obstante, el suero presenta resultados similares a los del plasma obtenido con citrato sódico, aunque este tipo de muestra no esté ampliamente validada para la medida de TnI (20, 21).

La medición de TnI en plasma, utilizando EDTA como anticoagulante produce resultados un 14% inferiores a los obtenidos con heparina de litio (22) si se realiza el estudio con el Access® AccuTnI (Beckman Coulter) y un 30% si se emplea el inmunoanálisis Innotracc AIO_i® (23).

La razón para estas diferencias es que el EDTA destruye los complejos de TnI, TnT y TnC dependientes del calcio y los complejos de TnI y TnC produciendo un descenso de los valores de troponina que miden preferentemente dichas formas moleculares (24).

En ocasiones, la medición de TnI en suero presenta valores elevados debido a la incompleta separación del suero, como se demuestra al realizar una nueva centrifugación del espécimen. Este problema es más importante en los pacientes con tratamiento anticoagulante o trombolítico. La explicación podría ser una unión no específica del anticuerpo a la fibrina o una captación de la enzima indicadora en las mallas de fibrina (20,21,25,26).

En la tabla II se incluyen los factores relacionados con la toma de muestra.

3.3. Anticuerpos contra los componentes de los reactivos

El suero de algunos pacientes contiene anticuerpos heterófilos endógenos humanos capaces de unirse a otras inmunoglobulinas. Los HAMA (anticuerpos humanos antirratón) son los anticuerpos heterófilos más frecuentes, siendo capaces de unirse con las inmunoglobulinas de ratón o con las de otras especies.

El efecto de los anticuerpos heterófilos presentes en el suero de algunos pacientes en los diferentes inmunoanálisis ha sido ampliamente descrito (27-32); la prevalencia de los anticuerpos heterófilos en la población varía entre 0,2 y 40% (27,33,34) y los inmunoanálisis que miden la troponina no son una excepción, pudiendo ser afectados por este tipo de interferencia.

El porcentaje de falsos positivos observado en una serie de pacientes con resultado positivo para la TnI es del 2%, que referido al grupo total de troponinas realizadas significa una tasa positiva de 0,19% (35).

La repercusión de dicha interferencia en el paciente puede ser importante, porque en ocasiones la decisión terapéutica en el SCA debe tomarse precozmente para conseguir una recuperación correcta de la función coronaria. Existe un consenso mundial que recomienda que el tiempo de entrega del resultado de la troponina no exceda de 1 hora desde el momento de la extracción del espécimen, siendo óptimo un tiempo inferior a 30 minutos (5).

Fitzmaurice (36) describe resultados falsamente elevados debido a la presencia de anticuerpos heterófilos en un paciente, observando que dichos anticuerpos afectan de forma diferente, dependiendo del tipo de inmunoanálisis utilizado porque los diferentes tipos de inmunoanálisis utilizan distintos anticuerpos.

La infección producida por gérmenes gramnegativos como el *E. Coli* permite observar resultados falsos positivos en la medición de TnI,

Tabla I. Interferencias endógenas convencionales

Interferente	Tipo de troponina	Analizador	Método (*)	Interferencia	Solución	Referencia
Hemólisis	TnI	Vitros® ECI	CLIA	Positiva	Nueva muestra sin hemólisis	7
		ACS 180® SE	CLIA	Negativa	Nueva muestra sin hemólisis	8
		ACS 180®	CLIA	Negativa	Nueva muestra sin hemólisis	10,11
		AxSYM®	MEIA	Negativa	Nueva muestra sin hemólisis	9,10,11
	TnT	Elecsys®	ECLIA	Negativa	Nueva muestra sin hemólisis Adición de Pepstatina A a 37°, 48 horas	14,15,16
Bilirrubina	TnI	AxSYM®	MEIA	Negativa	Otro inmunoanálisis sin interferencia	9,10
	TnI	ACS 180® SE	CLIA	Negativa	Otro inmunoanálisis sin interferencia	8
Triglicérido	TnI	AxSYM®	MEIA	Negativa	Otro inmunoanálisis sin interferencia	8,9

(*) CLIA = Inmunoanálisis de quimioluminiscencia. MEIA = Enzimoimmunoanálisis de micropartículas. ECLIA = Enzimoimmunoanálisis de electroquimioluminiscencia

Tabla II. Factores relacionados con la toma de muestra

Interferente	Tipo de troponina	Analizador	Método (*)	Interferencia	Solución	Referencia
Vía intravenosa/salino	TnI	Access®	CLIA	Positiva	• Extracción correcta	18
Vía intravenosa/plasmion	TnI	Access®	CLIA	Positiva	• Formación del personal de extracción • Extracción correcta	18
Vía intravenosa/albumina 20 %	TnI	Access®	CLIA	Positiva	• Formación del personal de extracción • Extracción correcta	18
Vía intravenosa/HES	TnI	Access®	CLIA	Positiva	• Extracción correcta • Formación del personal de extracción	18
Plasma EDTA vs suero	TnI	AIA® 21 Tosoh	FIA	Positiva	Selección correcta del tipo de muestra	19
Plasma Heparina vs suero	TnI	AIA® 21 Tosoh	FIA	Positiva	Selección correcta del tipo de muestra	19
Plasma EDTA vs suero/Plasma Hep. de Litio	TnI	Access® 2	CLIA	Negativa	Selección correcta del tipo de muestra	22
Sangre total EDTA vs Plasma Hep. de Litio	TnI	AIO1® Inntrack	DELFLIA	Negativa	Selección correcta del tipo de muestra	23
Centrifugación incompleta	TnI	Access®	CLIA	Positiva	• Recentrifugación	20,21,25,26
	TnI	Access® 2			• Adición de SuperSerum®	
	TnI	AxSYM®	MEIA	Positiva	• Recentrifugación • Adición de SuperSerum®	20,21,25,26

(*) CLIA = Inmunoanálisis de quimioluminiscencia. FIA = Fluoroimmunoanálisis. DELFLIA = Inmunoanálisis por fluorescencia retardada por lantánidos. MEIA = Enzimoimmunoanálisis de micropartículas.

tirotropina, coriogonadotropina, α -fetoproteína y CA-125 (37). Otros gramnegativos como la *Legionella pneumophila* produce resultados falsos positivos para este grupo de pacientes con neumonía, lo que sugiere que los procesos infecciosos podrían sintetizar sustancias con actividad HAMA. El mecanismo de esta interferencia no está claro, pudiendo deberse a la síntesis de anticuerpos contra los antígenos de los carbohidratos de la membrana de los gérmenes, a la producción de autoanticuerpos o a otros mecanismos desconocidos (38).

El seguimiento de los pacientes en los que se observa una interferencia por anticuerpos heterófilos permite observar que dicha interferencia puede ser de naturaleza transitoria, variando significativamente según el inmunoanálisis utilizado, encontrándose de manera esporádica o en otras ocasiones observando incrementos graduales de la interferencia seguidos de un descenso de la misma (39).

3.5. Anticuerpos polirreactivos: factor reumatoide

El factor reumatoide se encuentra presente en más del 80% de los pacientes con artritis reumatoide, aunque dicho factor se puede encontrar en pacientes con aumento de las γ -globulinas, en personas de edad avanzada e incluso en el 5% de personas sanas. Se observan falsos positivos en pacientes con factor reumatoide positivo cuando se utiliza la tecnología MEIA, pero no con los métodos quimioluminiscentes (40,41). Esta interferencia ya se describió en presencia de anticuerpos heterófilos (36).

Krahn (42) observa un elevado porcentaje de falsos positivos en la medición de TnI en pacientes con factor reumatoide utilizando dos inmunoanálisis diferentes. En el AxSYM® (Abbott Laboratorios) encuentra un 18% de pacientes en la zona gris con un porcentaje de falsos positivos entre 0,9 y 1,8%. En el Inmuno® I (Bayer Diagnostics) las cifras serían de un 10% de pacientes y los falsos positivos entre 0,5 y 1%, lo que permite observar que los diferentes inmunoanálisis varían con respecto a las interferencias observadas.

Posteriormente Onuska (43) encuentra que el inmunoanálisis Access® (Beckman Coulter) es más robusto que el AxSYM® (Abbott Laboratories) a la interferencia por el factor reumatoide, aunque la nueva formulación de este último reactivo ha disminuido el porcentaje de falsos positivos.

Katwa (44) describe la interferencia del factor reumatoide en un paciente con artritis reumatoide seropositiva en el AxSYM® (Abbott Laboratories), aunque la utilización del nuevo reactivo modificado produjo menos falsos positivos y Banerjee (45) observa un falso positivo en un paciente con colecistitis aguda y factor reumatoide positivo utilizando el mismo inmunoanálisis.

3.6. Formación de macrocomplejos

Plebani (46) describe un paciente con valores elevados de TnI y TnT, observando que dicha elevación se repite con diferentes inmunoanálisis y que dichos valores se mantienen en el tiempo, no existiendo elevación de los otros marcadores cardíacos ni clínica sugestiva de SCA. El autor sugiere que una molécula modificada de la troponina produce la formación de un complejo con la IgG, de forma distinta a la clásica formación de las macroenzimas en las que la molécula de la inmunoglobulina modificada es la responsable de la formación del complejo.

3.7. Anticuerpos contra el componente en estudio

Bohner (47) realiza la primera descripción de un anticuerpo con capacidad interferente negativa en un paciente sometido a cirugía por un *bypass* coronario, observando que dicho anticuerpo es una IgG, no siendo un anticuerpo heterófilo, ya que funciona mediante su unión al constituyente que se mide, por lo que la interferencia se produce por la presencia de autoanticuerpos del tipo IgG con alta afinidad por la troponina I.

3.8. Factor interferente (autoanticuerpos)

Eriksson (48) describe la existencia de un factor interferente que produce una interferencia negativa en la medición de TnI. Mediante estudios de recuperación de TnI encuentra que los anticuerpos dirigidos contra el epítopo del fragmento medio son más sensibles al factor interferente, especialmente los Mabs 2 y 5 cuyos epítopos se encuentran alrededor de los aminoácidos situados en la porción 80-95. Dicho factor afecta más cuando las concentraciones de TnI en el espécimen son bajas, por lo que la repercusión clínica puede ser mayor; la actuación del factor se produjo en los inmunoanálisis de TnI AxSYM® (Abbott Laboratories) y ACS: 180® (Bayer Diagnostics). Mediante la filtración en gel se ha

podido definir la masa y características de este factor interferente, que afecta fundamentalmente a la TnI y no a la TnT, porque el tipo de anticuerpos recomendados en la primera utilizan anticuerpos con epítopes frente al fragmento medio (49).

La presencia de esta interferencia negativa en los inmunoanálisis para la medición de TnI ha sido cuestionada por algunos autores que recomiendan más estudios para identificar este factor (50,51), pero Eriksson (52) establece como dudosa la recomendación de utilizar inmunoanálisis con anticuerpos dirigidos contra la fracción media tal como se estableció previamente en las recomendaciones de la IFCC (53) y propone la utilización de inmunoanálisis menos sensibles a estas interferencias por autoanticuerpos circulantes y la realización de nuevos estudios para conocer el mecanismo de formación de dichos autoanticuerpos, su caracterización, los efectos que producen en los inmunoanálisis de TnI y TnT y conocer la correlación con las diferentes etiologías de las enfermedades cardíacas (54,55).

3.9. Formación de complejos macromoleculares

En pacientes con IAM se pueden formar complejos de TnI con las otras dos formas moleculares de troponina (TnT y TnC), pero además de la proteólisis de la TnI existen complejos covalentes formados con la TnC (cTnI-cTnC) e incluso con la TnT (cTnT-cTnI-cTnC), además de la degradación de la TnI en el interior del miocardio (56-59).

La angioplastia coronaria transluminal percutánea realizada en los pacientes con IAM produce la liberación de formas macromoleculares de complejos de TnI cuya estructura no ha sido determinada (60).

3.10. Miscelánea

Knoblock (61) describe en una paciente resultados falsamente elevados de la TnI, que no se explican por la presencia de los interferentes habitualmente descritos, pero esta interferencia se incrementaba cuando se utilizaban agentes bloqueantes de los anticuerpos (Scantibodies HBR). Una posible explicación sería que la paciente tuviera dos anticuerpos opuestos que produjeran interferencias de signos opuestos, de forma que el agente bloqueante actuara sobre el que produce la interferencia negativa y de esta forma aumentaría el efecto positivo de la interferencia. Otra explicación sería que el suero de la paciente tuviera anticuerpos anti-idiotipo, que se dirigen contra la región hipervariable de la molécula de la inmunoglobulina, reconociendo la región donde se une el anticuerpo del inmunoanálisis, por lo que se comportaría como el antígeno original utilizado para la preparación de los anticuerpos del inmunoanálisis.

Aunque no se han publicado muchos estudios al respecto, se debe considerar la posibilidad de que el analizador utilizado para la medición de la troponina tenga problemas en su funcionamiento que proporcione valores falsos positivos, con la repercusión que esto puede ocasionar, ya que el profesional revisa el control de calidad interno y si los resultados son correctos asume que los valores obtenidos también lo son. Es una práctica recomendable el seguir siempre las instrucciones y recomendaciones del fabricante con respecto al mantenimiento de los analizadores automáticos (62).

Lin (63) describe la posibilidad de interferencia positiva con los medios de contraste radiológicos empleados para la realización de la angiografía coronaria, existiendo variaciones según el tipo de contraste utilizado y el tipo de inmunoanálisis.

En la tabla III se muestran las interferencias en la medición de la troponina debido a interferentes inmunológicos.

4. ELIMINACIÓN DE INTERFERENCIAS

4.1. Interferencias endógenas convencionales

- *Hemólisis*: Se recomienda solicitar una nueva muestra del paciente o utilizar un método que no sea sensible a la presencia de la hemólisis. No se recomienda realizar una corrección de los resultados por medio de un modelo matemático (7).

Se debe controlar la calidad de las muestras en el momento de su recepción, rechazando las que visualmente se encuentran hemolizadas (12,14). Es importante la consideración de esta limitación al elegir la metodología de medición de troponina, ya que en un principio se pensó que la hemólisis no presentaba interferencias con los inmunoanálisis quimioluminiscentes, pero la experiencia ha demostrado que esta metodología está también influida por la hemólisis (64).

Es recomendable que cada usuario conozca la interferencia de la hemólisis en la metodología que utiliza, ya que, dependiendo del tipo de inmunoanálisis, la interferencia puede ser positiva o negativa, tal como se explicó en el apartado de las interferencias endógenas. Si el facultativo del laboratorio lo considera pertinente, se podría añadir un comentario al resultado, explicando la desviación del resultado real del espécimen, con objeto de evitar una interpretación errónea de los resultados.

- *Bilirrubina y triglicérido*: Las muestras ictericas y lipémicas pueden producir interferencia negativa, por lo que el facultativo del laboratorio debe informar acerca de esta posibilidad, ya que puede inducir a una demora en el diagnóstico de SCA. En esta situación no existe modo de eliminar la interferencia, excepto la utilización de un inmunoanálisis que no presente esta limitación. La actuación más recomendable es realizar una interpretación cautelosa de los resultados obtenidos con muestras con concentraciones elevadas de bilirrubina y triglicérido.

4.2. Extracciones de la vía intravenosa

Las extracciones sanguíneas de las vías intravenosas que se colocan a los pacientes para lograr su mantenimiento hidroelectrolítico o para administrar tratamientos específicos son un eterno problema para los facultativos del laboratorio, por la posible contaminación o dilución de la muestra.

La única forma de evitar este inconveniente es la formación continuada del personal que realiza las extracciones; si se cuestiona el valor enviado de troponina, por no existir concordancia con la clínica del paciente, se aconseja solicitar una nueva muestra y dar las instrucciones pertinentes para evitar la contaminación del espécimen con el contenido de la vía del paciente.

4.3. Tipo de muestra

Si se utiliza el suero como espécimen para la medición de troponina, se ha de realizar una correcta separación del mismo, siendo necesarios 20 minutos para una adecuada retracción del coágulo, ya que la coagulación incompleta provoca resultados falsos positivos debidos a la fibrina y, por tanto, un diagnóstico incorrecto.

Los facultativos del laboratorio deben seleccionar el espécimen adecuado para esta magnitud en su laboratorio, pero se debe considerar que existen diferencias entre el suero, la sangre y el plasma, por lo que el intervalo de referencia puede variar.

En ocasiones se puede pensar que existe una interferencia por anticuerpos heterófilos, cuando realmente se trata de un falso

Tabla III. Interferentes inmunológicos

Interferente	Tipo de troponina	Analizador	Método(*)	Interferencia	Solución	Referencia
HAMA	TnI	AxSYM®	MEIA	Positiva	• Ac humanizados genéricos • Polietilenglicación	36,37,38,39
	TnI	Dimensión® RxL	CLIA	Positiva	• Ac humanizados genéricos • Polietilenglicación	65
	TnT	Cardiac Reader®	Inmuncromatografía, Reflectancia	Positiva		
Factor reumatoide	TnI	AxSYM®	MEIA	Positiva	Adición de antisuero policlonal frente al factor reumatoide	40,41,42,43,44,45
Macrocomplejos	TnI	Inmuno® I	ELISA	Positiva	Adición de antisuero	46
	TnI	Dimensión® RxL	CLIA	Positiva		
	TnI	Triage® System Biosite	FIA	Positiva		
	TnI	Stratus® CS	ELISA	Positiva		
	TnT	Elecsys® 2010	ECLIA	Positiva		
Anticuerpos contra troponina I	TnI	Stratus®	FIA	Negativa	No disponible	47
Factor interferente	TnI	AxSYM®	MEIA	Negativa	Identificación del interferente	48
	TnI	ACS® 180	ECLIA	Negativa	Identificación del interferente	48
Complejos macromoleculares	TnI	VARIOS	VARIOS	Dep. del complejo	Otro inmunoanálisis	56,57,58,59,60

(*) CLIA = Inmunoanálisis de quimioluminiscencia. FIA = Fluoroimmunoanálisis. MEIA = Enzimoimmunoanálisis de micropartículas. ECLIA = Enzimoimmunoanálisis de electroquimioluminiscencia. ELISA = Enzimoimmunoanálisis.

positivo producido al utilizar como espécimen el suero en vez de la sangre, que era el espécimen recomendado por el fabricante (65).

Para evitar estas falsas elevaciones debidas a la incorrecta separación del suero, se ha recomendado la utilización de plasma, repetir la centrifugación o añadir SuperSerum® (TTC, Edison, NJ), que contiene trombina, sulfato de protamina y veneno de serpiente para acelerar la coagulación (66). Sin embargo, algunos autores han observado que la adición de trombina y una sola centrifugación no es suficiente para evitar esta interferencia producida por la fibrina, por lo que se recomienda la doble centrifugación sin utilizar la trombina (67).

4.4. Anticuerpos contra los componentes de los reactivos

Los fabricantes de reactivos de inmunoanálisis han contribuido a su mejora (68), incluyendo en su composición inmunoglobulinas de las mismas especies que los anticuerpos específicos contra el constituyente, con objeto de que actúen como agentes bloqueantes de los anticuerpos heterófilos; no obstante la eficacia de esta medida no ha solucionado totalmente el problema de estas interferencias (35,36).

Los rediseños de los inmunoanálisis con modificaciones en su conjugado y el aumento de la concentración de las inmunoglobulinas de ratón contribuyen a disminuir las interferencias por anticuerpos heterófilos (69), siendo la tendencia actual que los propios fabricantes realicen los estudios mínimos de interferencias endógenas y exógenas (70).

La ausencia de interferencias por anticuerpos heterófilos en algunos inmunoanálisis se atribuye a su mejor diseño y no a la utilización de anticuerpos de diferentes especies (39).

Otras estrategias para eliminar este tipo de interferencias incluyen la utilización de anticuerpos humanizados genéricos y la polietilenglicación (71).

4.5. Anticuerpos polirreactivos: factor reumatoide

La interferencia se puede eliminar mediante la utilización de un antisuero policlonal frente al factor reumatoide, que actúa blo-

queándolo, sin que este suero afecte al verdadero valor de la TnI. La TnT no presenta este tipo de interferencia (40,44).

El uso de sustancias que bloquean los anticuerpos heterófilos no es eficaz para eliminar la interferencia por el factor reumatoide, pero como los diseños de los inmunoanálisis son diferentes, también lo son las interferencias que presentan, pudiendo existir amplias diferencias entre ellos (43).

4.6. Formación de macrocomplejos

Sólo existe un caso publicado al respecto, por lo que debido a su baja prevalencia no se conocen procedimientos para eliminar este tipo de interferencia (46).

4.7. Anticuerpos contra el componente en estudio

Hay una única publicación al respecto y no se conocen procedimientos para eliminar esta interferencia (47).

4.8. Factor interferente (autoanticuerpos)

La eliminación de este tipo de interferencia se realizaría con una correcta identificación del factor interferente y con un correcto rediseño del inmunoanálisis empleado (54,55).

4.9. Formación de complejos macromoleculares

Solamente se conoce una única publicación al respecto y no existen procedimientos para eliminar esta interferencia (60).

4.10. Miscelánea

El caso de Knoblock (61) es el único conocido y no describe claramente el mecanismo de producción de la interferencia, no existiendo procedimientos para eliminarla.

Con respecto al funcionamiento incorrecto de los analizadores, el facultativo sí que puede influir en el control y el buen funciona-

miento de los mismos y conocer que el mal funcionamiento puede ocasionar problemas en los resultados.

Con respecto a los medios de contraste, se debe evitar la extracción del espécimen para la medición de la TnI en la primera hora de realización de la exploración y conocer si el inmunoanálisis utilizado es sensible a esta interferencia.

5. RECOMENDACIONES

Cuando el resultado de troponina no concuerda con la situación clínica del paciente, es posible que exista alguna interferencia que produce un resultado falso positivo, falso negativo o que el analizador tenga un mal funcionamiento.

En caso de que se sospeche una interferencia se recomiendan los siguientes pasos:

- Establecer recomendaciones para la correcta extracción del espécimen, evitando la contaminación con la vía intravenosa del paciente. En caso de duda, se deberá solicitar un nuevo espécimen.
- Examinar visualmente la existencia de pequeños coágulos o de fragmentos de fibrina. En caso afirmativo, volver a centrifugar el espécimen, y analizarlo de nuevo.
- Revisar si existe interferencia por bilirrubina, hemoglobina o triglicérido.
- Se recomienda que cada laboratorio conozca la influencia de los interferentes endógenos e indique su existencia en el informe analítico.
- Valorar si el analizador funciona correctamente.
- Procesar de nuevo el espécimen y efectuar diluciones seriadas para verificar la linealidad, así como la existencia de anticuerpos interferentes.
- Procesar el espécimen con otro inmunoanálisis diferente en el mismo laboratorio, o enviar el espécimen a otro laboratorio si no se dispone de una alternativa.
- Comunicar al médico solicitante el resultado y su discrepancia con el diagnóstico, informando de la posibilidad de una interferencia positiva o negativa.
- Si el problema no se resuelve, comunicarlo al fabricante del inmunoanálisis y si existe suficiente cantidad de muestra, se recomienda su conservación en condiciones adecuadas (-20 a -40°C) para que el fabricante pueda realizar el estudio posterior.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/ World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979; 59: 607-9.
2. Protocolo para el estudio de las interferencias por macroenzimas en la determinación de creatina-cinasa 2. *Quim Clin* 1999; 18: 156-9.
3. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 1104-21.
4. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial Infarction redefined- A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
5. www.aacc.org/AACC/members/nacb/LMPG/OnlineGuide DraftGuidelines/BioHearFailure/ Accessed on March 4, 2007.
6. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common Causes of Troponin Elevations in the Absence of Acute Myocardial Infarction: Incidence and Clinical Significance. *Chest* 2004; 125: 1877 - 84.
7. Hawkins RC. Hemolysis Interference in the Ortho-Clinical Diagnostics Vitros ECi cTnI Assay. *Clin Chem* 2003; 49: 1226-7.
8. Kwon HJ, Seo EJ and Min KO. The Influence of Hemolysis, Turbidity and Icterus on the Measurements of CK-MB, Troponin I and Myoglobin. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:360-4.
9. Ver Elst KM, Chapelle JP, Boland P, Demolder JS, Gorus FK. Analytic and clinical evaluation of the Abbott AxSYM cardiac troponin I assay. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 745-52.
10. Dasgupta A, Wells A, Biddle DA. Negative interference of bilirubin and hemoglobin in the MEIA troponin I assay but not in the MEIA CK-MB assay. *J Clin Lab Anal* 2001; 15: 76-80.
11. Zaman Z, De Spiegeleer S, Gerits M, Blanckaert. Analytical and clinical performance of two cardiac troponin I immunoassays. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:889-97.
12. Wenk RE. Mechanism of Interference by Hemolysis in Immunoassays and Requirements for Sample Quality. *Clin Chem* 1998; 44: 2554.
13. Beneteau-Burnat B, Baudin B, Vaubourdoille M. Evaluation of Stratus® CS stat fluorimetric analyser for measurement of cardiac markers troponin I (cTnI), creatine kinase MB (CKMB), and myoglobin. *J Clin Lab Anal* 2001; 15:314-8.
14. Lyon ME, Ball CL, Krause RD, Slotsve GA, Lyon AW. Effect of hemolysis on cardiac troponin T determination by the Elecsys 2010 immunoanalyzer. *Clin Biochem* 2004; 37:698-701.
15. Sodi R, Darm SM, Davison AS, Stott A, Shenkin A. Mechanism of interference by haemolysis in the cardiac troponin T immunoassay. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 49-56.
16. 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; 348:181-7.
17. Müller-Bardorff M, Sylven C, Rasmanis G, Jorgensen B, Collinson PO, Waldenhofer U, et al. Evaluation of a point-of-care system for quantitative determination of troponin T and myoglobin. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38:567-74.
18. Lagneau F, Beyne, Letteron P, Laperche T, Marty J P. Fluid therapy directly interferes with immunoassay for cardiac troponin I. *Intensive Care Med* 1999; 25: 625-7.
19. Pagani F, Stefani F, Micca G, Toppino M, Manoni F, Romano L et al. Multicenter Evaluation of the TOSOH AIA-Pack Second-Generation Cardiac Troponin I Assay. *Clin Chem* 2004; 50: 1707-9.
20. Er TK, Tsaia LY, Jong YJ and Chen BH. Falsely elevated troponin I attributed to inadequate centrifugation using the Access immunoassay analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 908-9.
21. Wang YS, Feng CF, Er TK, Tsai LY, Chen CY, Chang SJ, et al. Comparison of cardiac troponin I levels in serum and sodium-citrate plasma using the ACCESS 2 immunoassays. *Ann Clin Lab Sci* 2005; 35: 453-4.
22. Uettwiller-Geiger D. Multicenter Evaluation of an Automated Assay for Troponin I. *Clin Chem* 2002; 48: 869-76.
23. Hedberg P, Valkama J, Puukka M. Analytical performance of time-resolved fluorometry-based Innotracc Aio!™ cardiac marker immunoassays. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; 63: 55-64.
24. Panteghini M. Performance of today's cardiac troponin assays and tomorrow's. *Clin Chem* 2002; 48: 809-10.
25. Nosanchuk JS, Combs B, Abbott G. False increases of troponin I attributable to incomplete separation of serum. *Clin Chem*. 1999; 45: 714.
26. Kazmierczak SC, Sekhon H, Richards C. False-positive troponin I measured with the Abbott AxSYM attributed to fibrin interference. *Int J Cardiol* 2005; 101: 27-31.
27. Boscato LM, Stuart MC. Incidence and specificity of interference in two-site immunoassays. *Clin Chem* 1986; 32: 1491-5.
28. Boscato LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem* 1988; 34: 27-33.
29. Kricka LJ, Schmerfeld-Pruss D, Senior M, Goodman DBP, Kaladas P. Interference by anti-mouse antibody in two-site immunoassays. *Clin Chem* 1990; 36: 892-4.
30. Levinson SS. Antibody multispecificity in immunoassay interference. *Clin Biochem* 1992; 25: 77-87.

31. Ward G, McKinnon L, Badrick T, Hickman PE. Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 417-21.
32. Parry DM, Krahn J, Leroux M, Dalton J. False positive analytical interference of cardiac troponin I assays: an important consideration for method selection. *Clin Biochem* 1999; 32: 667-9.
33. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interference in immunologic assays. *Clin Chem* 1999; 45: 942-56.
34. Thompson RJ, Jackson AP, Langlios N. Circulating antibodies to mouse monoclonal immunoglobulins in normal subjects—incidence, species specificity, and effects on a two-site assay for creatine kinase-MB isoenzyme. *Clin Chem* 1986; 32: 476-81.
35. Yeo KT, Storm CA, Li Y, Jayne JE, Brough T, Quinn-Hall KS et al. Performance of the enhanced Abbott AxSYM cardiac troponin I reagent in patients with heterophilic antibodies. *Clin Chim Acta* 2000; 292: 13-23.
36. Fitzmaurice TF, Brown C, Rifai N, Wu AHB, Yeo KTJ. False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. *Clin Chem* 1998; 44: 2212-4.
37. Covinsky M, Laterza O, Pfeifer JD, Farkas-Szallasi T, Scott MG. An IgM antibody to *Escherichia coli* Produces False-Positive Results in Multiple Immunometric Assays. *Clin Chem* 2000; 46: 1157-61.
38. Garcia-Mancebo ML, Agulló-Ortuño MT, Gimeno JR, Navarro-Martinez MD, Ruiz-Gómez J, Noguera-Velasco JA. Heterophile antibodies produce spuriously elevated concentrations of cardiac Troponin I in patients with *Legionella pneumophila*. *Clin Biochem*. 2005; 38: 584-7.
39. Kazmierczak SC, Catrou PG, Briley KP. Transient Nature of Interference Effects from Heterophile Antibodies: Examples of Interference with Cardiac Marker Measurements. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38 33-9.
40. Dasgupta A, Banerjee SK, Datta P. False-positive troponin I in the MEIA due to the presence of rheumatoid factors in serum. Elimination of this interference by using polyclonal antisera against rheumatoid factors. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 753-6.
41. Lisse JR. Does rheumatoid factor always mean arthritis? *Postgrad med* 1993; 94: 133-9.
42. Krahn J, Parry DM, Leroux M, Dalton J. High percentage of false positive cardiac troponin I results in patients with rheumatoid factor. *Clin Biochem* 1999; 32: 477-80.
43. Onuska KD, Hill SA. Effect of Rheumatoid Factor on Cardiac Troponin I Measurement Using Two Commercial Measurement Systems. *Clin. Chem* 2000; 46: 307-8.
44. Katwa G, Komatireddy G, Walker SE. False positive elevation of cardiac troponin I in seropositive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2750-1.
45. Banerjee S, Linder MW, Singer I. False-positive troponin I in a patient with acute cholecystitis and positive rheumatoid factor assay. *Cardiology* 2001; 95: 170-1.
46. Plebani M, Mion M, Altinier S, Girotto MA, Baldo G, Zaninotto M. False-Positive Troponin I Attributed to a Macrocomplex. *Clin Chem* 2002; 48: 677-9.
47. Bohner J, von Pape KW, Hannes W, Stegmann T. False-negative immunoassay results for cardiac troponin I probably due to circulating troponin I autoantibodies. *Clin. Chem* 1996; 42: 2046.
48. Eriksson S, Junikka M, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, Alfthan H, Pettersson K. Negative Interference in Cardiac Troponin I Immunoassays from a Frequently Occurring Serum and Plasma Component. *Clin Chem* 2003; 49: 1095-104.
49. Eriksson S, Junikka M, Pettersson K. An interfering component in cardiac troponin I immunoassays—Its nature and inhibiting effect on the binding of antibodies against different epitopes. *Clin Biochem*. 2004; 37: 472-80.
50. Panteghini M. The Interfering Component in Cardiac Troponin I Immunoassays: Need for Further Experimental Evidence. *Clin Chem* 2004; 50: 676-7.
51. Panteghini M. Selection of Antibodies and Epitopes for Cardiac Troponin Immunoassays: Should We Revise Our Evidence-Based Beliefs? *Clin Chem* 2005; 51: 803-4.
52. Eriksson S, Halenius H, Pulkki K, Hellman J, Pettersson K. Negative Interference in Cardiac Troponin I Immunoassays by Circulating Troponin Autoantibodies. *Clin Chem* 2005; 51: 839-47.
53. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Dati F, Ravkilde J, Wu AH. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 175-9.
54. Eriksson S, Ilva T, Becker C, Lund J, Porela P, Pulkki K et al. Comparison of Cardiac Troponin I Immunoassays Variably Affected by Circulating Autoantibodies. *Clin Chem* 2005; 51: 848-55.
55. Eriksson S, Pettersson K. Beliefs in Cardiac Troponin Testing. *Clin Chem* 2005; 51: 1755-6.
56. Katrukha AG, Bereznikova AV, Esakova TV, Pettersson K, Lovgren T, Severina ME et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem* 1997; 43: 1379-85.
57. Wu AHB, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin Chem* 1998; 44: 1198-208.
58. Katrukha AG, Bereznikova AV, Filatov VL, Esakova TV, Kolosova OV, Pettersson K et al. Degradation of cardiac troponin I: implication for reliable immunodetection. *Clin Chem* 1998; 44: 2433-40.
59. McDonough JL, Labugger R, Pickett W, Tse MY, MacKenzie S, Pang SC et al. Cardiac troponin I is modified in the myocardium of bypass patients. *Circulation* 2001; 103: 58-64.
60. Lavoine A, Cauliez B, Eltchaninoff H, Tron C, Cribier A. Release of Macromolecular Cardiac Troponin I Complex after Successful Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2003; 49: 505-7.
61. Knoblock RJ, Lehman CM, Smith RA, Apple FS, Roberts WL. False-Positive AxSYM Cardiac Troponin I Results in a 53-Year-Old Woman. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 606-9.
62. Galambos C, Brink DS, Ritter D, Chung HD, Creer MH. False-Positive Plasma Troponin I with the AxSYM Analyzer. *Clin. Chem* 2000; 46: 1014-5.
63. Lin CT, Lee HC, Voon WC, Yen HW, Tang MH, Chin TT et al. Positive interference from contrast media in cardiac troponin I immunoassays. *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22: 107-13.
64. Hammett-Stabler CA, Snyder JA, Chapman JF, Rogers MW, King MS, Phillips JC. Hemolysis interferes with Troponin I and Troponin T immunoassays. *Clin Chem* 2003; 49: A89.
65. White GH, Tideman PA, Mangold D, Zerback R. Heterophilic Antibody Interference with CARDIAC T Quantitative Rapid Assay. Representatives of Roche Diagnostics respond. *Clin Chem* 2002; 48: 201-3.
66. Roberts WL, Calcote CB, De BK, Holmstrom V, Narlock C, Apple FS. Prevention of Analytical False-Positive Increases of Cardiac Troponin I on the Stratus® II Analyzer. *Clin Chem* 1997; 43: 860-1.
67. Beyne P, Vigier JP, Bourgoin P, Vidaud M. Comparison of Single and Repeat Centrifugation of Blood Specimens Collected in BD Evacuated Blood Collection Tubes Containing a Clot Activator for Cardiac Troponin I Assay on the ACCESS Analyzer. *Clin Chem* 2000; 46: 1869-70.
68. Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F(ab')₂ conjugate and polyclonal mouse IgG. *Clin Chem* 1992; 38: 1737-42.
69. Kim WJ, Laterza OF, Hock KG, Pierson-Perry JF, Kaminski DM, Mesguich M et al. Performance of a Revised Cardiac Troponin Method That Minimizes Interferences from Heterophilic Antibodies. *Clin Chem* 2002; 48: 1028-34.
70. Pagani F, Stefani F, Chapelle JP, Lefevre G, Graine H, Luthe H et al. Multicenter evaluation of analytical performance of the Liaison troponin I assay. *Clin Biochem* 2004; 37: 750-7.
71. Castaño Vidriales JL, Doménech Clark MV. Dirigida por Chueca Rodríguez MP, Güell Miró R y Rojo Vizcaino I. Interferencias analíticas en Química Clínica II. Comité de Publicaciones SEQC. Año 2005. Capítulo 3. Pag 40-2.

Correspondencia

M^a del Patrocinio Chueca Rodríguez
pchueca@cfnavarra.es