

Interferències en la praxi del laboratori clínic

Salvador Ventura i Pedret
Laboratori Clínic
DAP Cornellà
Cornellà de Llobregat

La història de l'estudi de les interferències analítiques va lligada a la millora de la precisió i a la incorporació de proves que, fa unes dècades, era impensable que formessin part de l'activitat ordinària del laboratori clínic.

Malgrat això, si en la seva evolució històrica, l'estudi i millora de la precisió ha esdevingut la Blancaneus del conte i l'objectiu desitjat pel Príncep de la Qualitat, l'estudi de les interferències ha estat la Ventafocs del conte. Pot ser -i és més que probable- que la causa sigui la naturalesa de les tècniques. Si fem un repàs històric hem de recordar que l'origen de l'estudi de la qualitat parteix del descobriment, per allà els anys trenta, d'uns facultatius dels Estats Units d'Amèrica en els seus pacients diabètics. Quan es traslladaven d'un estat a l'altre del país les mesures de la concentració de glucosa variaven d'una manera escandalosa, sobre tot per la diversitat de mètodes i d'interval de referència vigent per a cada procediment. A partir d'aquí es va començar un camí destinat a la millora de la qualitat que tant bon resultat ens ha donat avui dia.

El fet que les tècniques i els instruments de mesura de l'època tinguessin una notòria imprecisió i que la manualitat fos la base de totes les anàlisis clíniques va afavorir que les interferències fossin *peccata minuta* en la consecució de la qualitat analítica òptima. Es valorava la interferència de manera visual per rebutjar la mostra o acceptar-la; és a dir, per exemple, si estava lipèmica o hemolitzada, no hi havia problema, s'eliminava i punt.

Aquesta actitud s'ha mantingut avui dia malgrat que la millora de les tècniques i la instrumentació hagin anat augmentant. És molt important destacar que en el laboratori clínic han entrat anàlisis tan diverses que fan indispensable considerar la cubeta de reacció com un microcosmos on intervenen molts factors lligats uns als altres. Malgrat que la incidència individual sigui minsa en la majoria dels casos, en altres però és molt important.

La conseqüència de disposar de noves tecnologies i un major arsenal terapèutic fa que ens endinsem en camps del diagnòstic i la terapèutica on és quasi indispensable saber la funció *in vivo* e *in vitro* de molts fàrmacs i les interferències que puguin afectar a la mesura de la seva concentració en la sang en el cas de la necessitat de monitoritzar la seva administració; i en cas de pacients problemàtics com poden ser els malalts de cures intensives, saber l'efecte dels diversos fàrmacs en les diverses anàlisis.

Ens és vàlid definir l'origen d'una interferència segons els mecanismes clàssics: variables preanalítiques, efecte matriu, factors mecànics i efecte ganxo. Entre les variables preanalítiques hom pot considerar els factors basats en el pacient

(per exemple, si és fumador o no) i els factors basats en la mostra en si (per exemple, si és lipèmica o no). Els factors relacionats amb la pròpia naturalesa del pacient no es poden considerar interferència pròpiament dita, però, en la mesura d'una magnitud en particular les característiques concretes d'un pacient es poden considerar com a interferències.

Els factors basats en la naturalesa de la mostra impliquen un primer pas per esbrinar totes les possibles interferències que ens podem trobar pel camí de la determinació analítica. Així, factors com la lipèmia o l'augment d'estasi venosa són factors coneguts com interferents en l'anàlisi d'esteroides i la mesura de la concentració de calci en el plasma, respectivament. Factors com el tipus de recipient poden afectar a tècniques molt delicades com alguns tipus d'enzimoinmunoanàlisis o bé de radioimmunoanàlisis, sense deixar de banda errors tan evidents com fer una mesura de ferro o calci en un tub que contingui oxalat.

També podríem considerar interferència els productes que es produeixen com alteracions de l'estabilitat degudes a un emmagatzematge defectuós o massa perllongat, malgrat que a efectes pràctics no es consideri aquest aspecte de l'estabilitat de les mostres.

Podem veure que l'efecte interferent s'inicia fins i tot abans de l'obtenció de la mostra i continua, òbviament, durant tot el procés analític. És a dir, el problema de la interferència, com anem veient, ens acompanyarà durant tot el procés analític. Així, en el camí ens podem trobar tots els diversos mecanismes d'interferències en més o menys grau, com pot ser l'efecte matriu, definit com la suma dels efectes, qualitius i quantitius, de tots els components que es troben en la mostra excepte l'analit que cal analitzar. Aquí podríem incloure l'efecte del pH dels tampons, o bé les proteïnes incorporades en els reactius per augmentar l'especificitat de la reacció antígen-anticòs en els procediments d'immunoanàlisi.

També l'efecte de moltes proteïnes contingudes en el sèrum del pacient, com poden ser l'albumina, els factors reumatoïdals, el complement o bé el fibrinogen, poden actuar per diversos mecanismes com interferents. Per exemple, l'albumina té la capacitat de combinar-se amb gran quantitat de lligams i receptors. Els factors reumatoïdals interfereixen la mesura de la concentració de tiroxina no lligada a proteïna. Les proteïnes lligades a les hormones, com poden ser l'albumina o la transtiretina (prealbumina), interfereixen la mesura de la concentració de testosterona o d'hormones tiroïdals. Els anticossos heteròfils, més freqüents del que ens pensem, s'han trobat entre un 30 % i un 40 % de mostres de pacients, possiblement degut a la proximitat o a la convivència amb animals domèstics. Alguns d'aquests animals (cabres, porcs, ratolins, conills, etc.) són els que s'utilitzen com a font de producció de components per a les immunoanàlisis. Aquests anticossos actuen bloquejant la reacció antígen-anticòs en el propi sèrum.

Un altre mecanisme d'interferència és el mecànic. La interferència mecànica és deguda a proteïnes de gran massa molecular com poden ser el fibrinogen o les paraproteïnes. Actuen augmentant la viscositat en la cubeta de reacció, on

disminueix la superfície de reacció dels components; és a dir, a més viscositat les molècules tenen més dificultat de traslladar-se per la cubeta de reacció.

Les interferències no específiques són degudes a la presència de concentracions elevades d'altres components del plasma, com poden ser els àcids grassos que afecten la mesura de la concentració d'hormones tiroïdals; o bé substàncies que interfereixen la mesura de la concentració de digoxina, com s'ha trobat en els neonats, les embarassades i els pacients amb insuficiència renal, hipertensió o consumidors de medicina tradicional xinesa.

L'última forma d'interferència és l'efecte ganxo, definit com l'obtenció de resultats baixos en mostres que tenen concentracions d'analit molt elevades. Aquest efecte és degut a una gran quantitat de causes: saturació de llocs específics de reacció antigen-anticòs, cooperació de barreges d'anticossos, agregats de molècules que fan interaccions cooperatives entre elles, etc. És molt freqüent en els procediments d'immunoanàlisi, per exemple els utilitzats per mesurar les concentracions de α -fetoproteïna, antigen CA-125, coriogonadotropina, ferritina, tirotropina i antigen específic de la pròstata.

No voldria allargar-me en aquesta exposició, ja que no és la meva intenció saturar-vos amb moltes dades, sinó donar-vos una visió panoràmica del problema de les interferències. Però, per concloure em permeto la llibertat de donar-vos un consell: quan us trobeu amb resultats fisiològicament increïbles, o hi hagi una manca d'adequació dels resultats del pacient a la seva situació clínica; o bé, si en comparar variables fisiològicament relacionades aquestes no "quadren", o que en comparar uns resultats amb alguns de previs, en conjunt tenen tendència a donar resultats patològics, penseu que tots aquests símptomes suggereixen l'existència d'una interferència, i, per tant, seria interessant que disposéssiu de mecanismes per esbrinar si realment existeix i quina és la causa.

Bibliografia

Selby C. Interference in immunoassay. *Ann Clin Biochem* 1999;36:704-21.

Kroll MH, Ruddel M, Blanck DW, Elin RJ. A model for assessing interference. *Clin Chem* 1987;33:1121-3.

Sociedad Española de Química Clínica. Protocolo para la valoración *in vitro* de las interferencias por medicamentos. *Quím Clín* 1992;11:449-52.

Sociedad Española de Química Clínica. Estudio de las interferencias analíticas endógenas en química clínica. *Quím Clín* 1994;13:84-92.

Citació recomanada per a aquest document:

Ventura Pedret S. Interferències en la praxi del laboratori clínic. *In vitro veritas* 2002;3, art 40:<<http://www.acclc.cat>>