



Universidad
Norbert Wiener

Powered by **Arizona State University**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA
MÉDICA EN LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA
PATOLÓGICA**

Tesis

Interferencia por turbidez (lipemia) en la determinación de enzimas de interés
clínico - Lima - 2023

Para optar el Título Profesional de
Licenciada en Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Presentado por:

Autora: Helguera Carrasco, Alicia


Código ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1747-8701>

Asesora: Mg. Saldaña Orejón, Italo Moisés

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2389-7984>

Lima – Perú

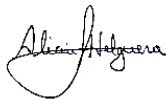
2024

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

Yo, ALICIA HELGUERA CARRASCO egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica / Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico "INTERFERENCIA POR TURBIDEZ (LIPEMIA) EN LA DETERMINACIÓN DE ENZIMAS DE INTERÉS CLÍNICO - LIMA – 2023." Asesorado por el docente MG Italo Moises Saldaña Orejon DNI 10042008 ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2389-7984>.. tiene un índice de similitud de 11 (once) % con código oid: 14912:376222234 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Firma de autor 1

Nombres y apellidos del Egresado AILCIA HELGUERA CARRASCO
 DNI: 10079463



.....
 Firma

Nombres y apellidos del Asesor ITALO MOISES SALDAÑA OREJON
 DNI: 10042008

Lima, 21 de Julio del 2024

Tesis

“Interferencia por turbidez (lipemia) en la determinación de enzimas de
interés clínico - Lima - 2023”

Línea de Investigación:

Línea 1: Salud y Bienestar – sub línea 46: Bioquímica.

Asesor

Mg. SALDAÑA OREJÓN, ITALO MOISÉS

CODIGO ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2389-7984>

Dedicatoria

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional, a mi madre por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional sin importar nuestras diferencias, a mi padre por la confianza brindada, a mis hermanos por siempre estar dispuesto a escucharme y ayudarme en cualquier momento, a mis hijos quienes fueron mi mayor motivo en este recorrido.

Agradecimiento

Agradezco a Dios por haberme otorgado a una familia maravillosa, quienes han creído en mí siempre dándome ejemplo de superación, humildad y sacrificio, enseñándome a valorar todo lo que tengo. Quiero agradecer a mis hermanos quienes me brindaron su apoyo en el momento que más los necesite formando parte de este sueño que hoy se convierte en una realidad. A mis hijos que mediante un espíritu de aliento contribuyeron a cumplir esta meta, de manera muy especial.

A laboratorio ROALAB por permitirme realizar mi trabajo de investigación dentro de sus instalaciones.

Agradezco a mi tutor de tesis Ítalo Saldaña quien con su experiencia, conocimientos y motivación me oriento durante este proceso.

ÍNDICE

	Pág.
Índice de tablas	7
Índice de gráficos	7
Resumen	9
Abstract	10
Introducción	11
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	12
1.1. Planteamiento del problema	14
1.2. Formulación del problema	14
1.2.1. Problema general	14
1.2.2. Problema específico	14
1.3. Objetivo	15
1.3.1. Objetivo general	15
1.3.2. Objetivo específico	15
1.4. Justificación de la investigación	16
1.4.1. Teórica	16
1.4.2. Metodológica	16
1.4.3. Práctica	16
1.5. Limitaciones de la investigación	17
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	18
2.1. Antecedentes de la investigación	18
2.2. Bases teóricas	22
2.2.1. Definición de interferencia en química clínica	22
2.2.2. Causas de interferencia por lipemia o turbidez	22
2.2.3. Mecanismos de interferencia por lipemia o turbidez	23
2.2.3.1. Dispersión de luz por lipoproteínas	23
2.2.3.2. Efecto de desplazamiento de volumen	24
2.2.3.3. Falta de homogeneización de la muestra	25
2.2.4. Criterios para establecer límites de tolerancia de interferencia	25
2.2.5. Efecto de la turbidez por lipemia en la medición de enzimas	26
2.3. Formulación de Hipótesis	28
2.3.1. Hipótesis general	28
2.3.2. Hipótesis específica	28
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	29
3.1. Método de la investigación	29
3.2. Enfoque de la investigación	29
3.3. Tipo de investigación	29
3.4. Diseño de la investigación	29

3.5.	Población, muestra y muestreo	30
3.6.	Variables y operacionalización	31
3.7.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	32
3.7.1.	Técnica	32
3.7.2.	Descripción del instrumento	35
3.7.3.	Validación	35
3.7.4.	Confiabilidad	36
3.8.	Procesamiento y análisis de datos	36
3.9.	Aspectos éticos	36
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS		37
4.1.	Resultados	37
4.1.1.	Análisis descriptivo de resultados	37
4.1.2.	Prueba de hipótesis	40
4.1.3.	Discusión de resultados	53
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		56
5.1.	Conclusiones	56
5.2.	Recomendaciones	57
REFERENCIAS		58
ANEXOS		64
	Anexo 1. Matriz de consistencia	64
	Anexo 2. Instrumentos	66
	Anexo 3. Especificaciones de validación del instrumento físico: analizador semiautomático	67
	Anexo 4. Constancia de consentimiento para la recolección de datos.	68
	Anexo 5. Especificaciones Aprobación del Comité de Ética	69
	Anexo 6. Reporte de similitud (Turnitin)	70

Índice de tablas	Pág.
Tabla 1. Actividad enzimática de los constituyentes analizados y las metodologías utilizadas para su medición en las alícuotas sin y con interferente.	39
Tabla 2. Porcentaje de cambio o sesgo de las actividades de las enzimas consideradas en el estudio por el agregado de cantidades crecientes del interferente	41
Tabla 3. 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	43
Tabla 4. Límite del cambio del valor de referencia y porcentaje relativo de desviación de la concentración del constituyente con respecto al resultado inicial por influencia de la turbidez	47

Índice de figuras	Pág.
Figura 1. Alícuotas conteniendo cantidades crecientes del interferente	38
Figura 2. Porcentaje de variación o sesgo de la actividad enzimática debido a la presencia de cantidades crecientes del interferente	42
Figura 3. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima amilasa según los límites establecidos por el error sistemático deseable.	44
Figura 4. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima lipasa según los límites establecidos por el error sistemático deseable	45
Figura 5. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima ALT según los límites establecidos por el error sistemático deseable.	45
Figura 6. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima AST según los límites establecidos por el error sistemático deseable.	46

Figura 7.	Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima amilasa según los límites del cambio del valor de referencia	48
Figura 8.	Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima lipasa según los límites del cambio del valor de referencia.	49
Figura 9.	Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima ALT según los límites del cambio del valor de referencia	49
Figura 10.	Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima AST según los límites del cambio del valor de referencia	50
Figura 11.	Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de las enzimas de interés clínico según los límites del Distribuidor de reactivos	51
Figura 12.	Comparación de los límites de tolerabilidad de los criterios del error sistemático deseable, cambio del valor de referencia y del distribuidor de reactivos.	52

RESUMEN

Introducción: La interferencia analítica es una de las principales causas de la aparición de sesgos clínicamente significativos en la medición de magnitudes biológicas. La turbidez por lipemia es una de las interferencias preanalíticas más comunes en el laboratorio clínico. **Objetivo:** Valorar el efecto o interferencia que produce la turbidez de las muestras séricas por lipemia en la valoración de enzimas de interés clínico. **Método:** estudio de diseño pre- experimental con preprueba y posprueba con un solo grupo, para lo cual a partir de un pool de sueros se preparó siete alícuotas al que se le agregó cantidades crecientes de una emulsión lipídica para imitar muestras turbias y una alícuota sin el agregado del interferente que sirvió como control para calcular la desviación porcentual de la concentración de las magnitudes estudiadas, además se estableció límites o umbrales de tolerabilidad con la intención de evidenciar si los sesgos eran suficientes para considerar interferencia clínicamente significativa, para lo cual se empleó tres criterios de los fabricantes de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia. **Resultados:** La desviación porcentual o sesgo del valor de la actividad enzimática para las enzimas amilasa, lipasa, AST y ALT fueron superiores a los límites de tolerabilidad establecidos por los tres criterios utilizados en el estudio, mientras que el sesgo de las actividades de las enzimas FAL, GGT, CK y LDH no superaron dichos umbrales, cuando las muestras séricas fueron sometidas a cantidades crecientes del interferente. **Conclusiones:** El efecto o interferencia que produce la turbidez en las muestras séricas por lipemia en la determinación de la actividad de las enzimas, amilasa, lipasa, AST y ALT fueron clínicamente significativas, en el caso de las enzimas, FAL, GGT, CK y LDH el efecto no fue significativo. Se recomienda armonizar entre los laboratorios clínicos los criterios para valorar este tipo de interferencia.

Palabras claves: Interferencia, Lipemia, Enzimas

ABSTRACT

Introduction: Analytical interference is one of the main causes of the appearance of clinically significant biases in the measurement of biological magnitudes. Turbidity due to lipemia is one of the most common preanalytical interferences in the clinical laboratory. **Objective:** To assess the effect or interference produced by the turbidity of serum samples due to lipemia in the assessment of enzymes of clinical interest. **Method:** pre-experimental design study with pre-test and post-test with a single group, for which seven aliquots were prepared from a pool of sera to which increasing amounts of a lipid emulsion were added to imitate turbid samples and one aliquot without the addition of the interferent that served as a control to calculate the percentage deviation of the concentration of the magnitudes studied, in addition, tolerability limits or thresholds were established with the intention of demonstrating whether the biases were sufficient to consider clinically significant interference, for which three criteria of the reagent manufacturers, the desirable systematic error and the change in the reference value. **Results:** The percentage deviation or bias of the value of the enzymatic activity for the enzymes amylase, lipase, AST and ALT were higher than the tolerability limits established by the three criteria used in the study, while the bias of the activities of the enzymes FAL, GGT, CK and LDH did not exceed these thresholds when the serum samples were subjected to increasing amounts of the interferent. **Conclusions:** The effect or interference produced by turbidity in serum samples due to lipemia in the determination of the activity of the enzymes, amylase, lipase, AST and ALT were clinically significant, in the case of the enzymes, FAL, GGT, CK and LDH effect was not significant. It is recommended that the criteria for assessing this type of interference be harmonized among clinical laboratories.

Keywords: Interference, Lipemia, Enzymes

INTRODUCCIÓN

La presente investigación esta dividida en cinco capítulos. El primero de ellos abarca la descripción de la problemática que se quiere investigar e incluye las preguntas de investigación, los objetivos, la justificación del estudio y finalmente las limitaciones del estudio.

El segundo capítulo trata de los antecedentes y el marco teórico, que representan el sustento científico de la presente investigación.

El capítulo tercero de la tesis consta de la parte metodológica que se empleó para el desarrollo de la tesis, que engloba el método, el enfoque, tipo, diseño, además de la población y muestra considerada en el estudio, así como los métodos e instrumentos utilizados en la recolección y procesamiento de datos y las cuestiones éticas consideradas en el estudio.

El penúltimo capítulo se refiere a la presentación de los resultados y su respectivo análisis

Finalmente, en el capítulo V se aborda las conclusiones y recomendaciones que se desprende del análisis y discusión de los resultados.

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La interferencia analítica es una de las principales causas de la aparición de sesgos clínicamente significativos en la medición de magnitudes biológicas y 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 implica el uso de espectrofotómetros, ya que la lipemia absorbe y dispersa luz a diferentes longitudes de onda, además puede reducir la fracción acuosa del suero sanguíneo y por su naturaleza hidrofóbica pueden disolver en su interior analitos, reactivos o productos de la reacción, ocasionando sesgos en la medición de las magnitudes bioquímicas, lo que puede conducir a establecer diagnósticos equivocados y por consiguiente a suministrar tratamientos innecesarios o potencialmente perjudiciales para los pacientes (2,3,4).

Las causas de sueros lipémicos en el laboratorio son múltiples, podemos citar al 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).

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 insumos o 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. Un tercer criterio, es el denominado criterio de cambio del valor de referencia combinado, que establece los límites de error máximo admisible para las interferencias utilizando datos de la variabilidad biológica intraindividual junto con la variabilidad analítica propia de cada laboratorio. La mayoría de 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 defina los sesgos significativos por interferencia (5,6).

Los distintos criterios que los laboratorios y distribuidores de reactivos utilizan para establecer límites de aceptabilidad para las interferencias, además el uso de distintos analizadores y métodos para valorar los diferentes constituyentes bioquímicos, originan que los resultados de estudios previos sobre este tipo de interferencia sean discordantes, evidenciándose efectos de interferencia distintos para un mismo constituyente.

El presente estudio tiene por objetivo valorar la interferencia por lipemia (turbidez) en la medición de las enzimas aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma glutamiltransferasa, láctico deshidrogenasa, amilasa, lipasa y creatina quinasa, además de establecer límites de aceptabilidad para la interferencia utilizando tres criterios, del distribuidor de reactivos, del error sistemático deseable y el criterio de cambio del valor de referencia

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

- ✓ ¿Cuál es el efecto o interferencia que produce la turbidez de las muestras séricas por lipemia en la valoración de enzimas de interés clínico?

1.2.2. Problemas Específicos

- ✓ ¿Qué desviación porcentual de la actividad de enzimas de interés clínico se produce cuando las muestras séricas son sometidas a cantidades crecientes de interferente?
- ✓ ¿Cuáles son los límites o umbrales de tolerabilidad para la interferencia por turbidez por lipemia en la medición de la actividad de enzimas de interés clínico, establecidos por los criterios del distribuidor de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia?
- ✓ ¿A partir de qué concentración del interferente se supera los límites o umbrales de tolerabilidad para la interferencia por turbidez por lipemia en la medición de la actividad de enzimas de interés clínico, establecidos por los criterios de los distribuidores de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General:

Valorar el efecto o interferencia que produce la turbidez de las muestras séricas por lipemia en la valoración de enzimas de interés clínico.

1.3.2. Objetivos Específicos:

- ✓ Determinar la desviación porcentual de la actividad de enzimas de interés clínico cuando las muestras séricas son sometidas a cantidades crecientes de interferente.
- ✓ Determinar los límites o umbrales de tolerabilidad para la interferencia por turbidez por lipemia en la medición de la actividad de enzimas de interés clínico, establecidos por los criterios del distribuidor de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia.
- ✓ Determinar la concentración mínima del interferente que causa interferencia significativa en la medición de la actividad de enzimas de interés clínico cuando se utilizan los criterios del distribuidor de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia.

1.4. Justificación

1.4.1. Teórica

El presente estudio se justifica ya que nos permite conocer los diferentes criterios que se utilizan para evaluar este tipo de interferencia y además el efecto que produce este interferente en la determinación de la actividad de enzimas que se utilizan para el diagnóstico clínico de diversas patologías.

1.4.2. Metodológica

La presente investigación cuenta con un diseño recomendado por varias guías internacionales de química clínica para el estudio de las interferencias, con énfasis en la turbidez por lipemia, el cual nos dará a conocer la metodología que hay que seguir cuando se quiere evaluar este tipo de interferencia, nos permitirá responder preguntas ¿de cómo imitar muestras lipémicas con el uso de emulsiones de nutrición parenteral, cómo realizar diluciones para contar con alícuotas de las muestras séricas con varios grados de turbidez, y la elaboración de interferogramas que nos permitan determinar a partir de que concentración del interferente el efecto es significativo para la medición de las actividades de las enzimas de uso frecuente en el ámbito clínico.

1.4.3 Práctica

Si bien es cierto que las guías internacionales recomiendan que cada laboratorio debe realizar sus estudios de interferencia utilizando sus propias metodologías y analizadores, los resultados del presente estudios nos darán una aproximación del efecto que produce la turbidez por lipemia en la determinación de enzimas de interés clínico, además de brindarnos los procedimientos prácticos de cómo realizar los procesos básicos para evaluar las interferencias por lipemia con el ánimo de estandarizar y buscar la armonización con respecto a la metodología y los criterios para fijar los límites o umbrales de tolerabilidad para este tipo de interferencia.

1.5. Limitaciones de la investigación

El efecto del interferente sobre algunos enzimas difiere de acuerdo a la cantidad de la constituyente bioquímica presente en la muestra. Por lo tanto, se recomienda realizar el ensayo de interferencia en muestras con concentraciones bajas medias y elevadas de enzimas, aspecto que no fue tomado en cuenta en el presente estudio, ya que solo se empleó una sola mezcla de sueros con un nivel de enzimas específico.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

Internacionales

Fernández-Prendes et al. (7) El objetivo de este estudio fue “Evaluar la interferencia inducida por la lipemia en parámetros bioquímicos de muestras lipémicas endógenas y muestras suplementadas con SMOFlipid®. Para lo cual los autores prepararon mezclas de suero complementados con SMOFlipid® y pools de sueros provenientes de pacientes con concentraciones de triglicéridos de 800 mg/dL y 1500 mg/dL, para posteriormente analizar 25 parámetros bioquímicos antes y después de la suplementación. Los parámetros bioquímicos se analizaron antes y después de la ultracentrifugación. Se comparó el sesgo entre las muestras suplementadas con SMOFlipid® y las muestras lipémicas endógenas. Los resultados del estudio indican que a una concentración de triglicéridos de 800 mg/dL, se encontró que la proteína total y la transferrina se habían visto afectadas solo en las muestras de suero lipémico endógeno, para el caso del magnesio y la creatinina se vieron afectados solo en las muestras suplementadas con SMOFlipid®, mientras que a la concentración de triglicéridos de 1500 mg/dL, encontraron que la proteína total, la amilasa, la ferritina y la glucosa tenían interferencia lipémica solo en las muestras lipémicas con lípidos endógenas, y el cloruro solo en las muestras suplementadas con SMOFlipid®. Los autores concluyen que el uso de muestras suplementadas con SMOFlipid® no proporcionan datos adecuados para estimar la interferencia inducida por lipemia. Los autores recomiendan realizar los estudios de interferencia utilizando muestras de pacientes lipémicos que representen la heterogeneidad del tamaño de las partículas de lipoproteínas.

Knezevic et al. (8) El presente estudio tuvo como objetivo “Evaluar la influencia de la hemólisis y la lipemia en 31 analitos de química clínica de rutina, analizadas en una plataforma de

Roche cobas® c701”. Para lo cual los autores evaluaron grupos de suero enriquecidos con concentraciones crecientes de hemolizado e Intralipid, estableciendo un umbral de aceptación de interferencia dentro de $\pm 10\%$ de los resultados no hemolizados o no lipémicos. Los resultados del estudio determinaron que la mayoría de los constituyentes analizados tenían umbrales de aceptabilidad iguales o muy similares a los mencionados en el inserto del reactivo que el proveedor proporciona. Sin embargo, algunos constituyentes generaron nuevos umbrales que se desviaron de los umbrales del fabricante (9 más altos y 2 más bajos para la lipemia, 7 más altos y 6 más bajos para la hemólisis). Se observó que las muestras con actividades enzimáticas altas (LDH, ALT, AST, ALP y CK) toleraban niveles más altos de hemólisis y se establecieron umbrales de hemólisis escalonados para estas enzimas. Los autores concluyen que el ensayo para evaluar interferencia por lipemia y hemólisis se debe realizar de forma independiente de los índices séricos que permita una implementación cuidadosa de los criterios de calidad de las muestras, los proveedores de los reactivos deben brindar orientación a los laboratorios sobre la naturaleza de estas interferencias.

Soh et al. (3) Con el objetivo de realizar un “Resumen de la literatura concerniente a la eficacia de las técnicas de eliminación de lípidos para reducir la interferencia en las pruebas de química clínica”. Los autores realizaron una revisión sistemática que consistió en una búsqueda en PubMed utilizando términos relacionados con la eliminación de lípidos de muestras humanas para pruebas de química clínica, lo que produjo 1558 estudios publicados entre enero de 2010 y julio de 2021, de los cuales 15 artículos cumplieron con los criterios para el respectivo análisis, los mismos que mostraron diseños de estudio muy heterogéneos. Los resultados del estudio evidencian que la centrifugación de alta velocidad fue consistentemente efectiva para 13 analitos: albúmina, fosfatasa alcalina (ALP), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total, creatina quinasa (CK), creatinina (método de Jaffe), gamma-glutamyl transferasa

(GGT), glucosa (método basado en hexocinasa), lactato deshidrogenasa (LDH), fosfato, potasio y urea. Los agentes de limpieza de lípidos fueron uniformemente efectivos para siete analitos: ALT, AST, bilirrubina total, CK, creatinina (método de Jaffe), lipasa y urea. Se informaron resultados mixtos para los analitos restantes. Las conclusiones del estudio indican que, para algunos analitos, se puede utilizar centrifugación de alta velocidad y/o agentes de limpieza de lípidos en lugar de ultracentrifugación., los autores recomiendan implementar protocolos armonizados y criterios de aceptabilidad para permitir el análisis de datos agrupados y la interpretación de diferentes estudios de interferencia por lipemia.

Fernández-Prendes et al. (9) Elaboraron un documento con el objetivo de “proporcionar información sobre la interferencia de lipemia en la medición de magnitudes biológicas y proponer un protocolo estandarizado para el manejo de muestras lipémicas en el laboratorio”. Dentro de las recomendaciones más resaltantes del documento podemos mencionada la existencia de varios métodos disponibles para la detección de muestras lipémicas, incluido el índice lipémico, la cuantificación de triglicéridos en muestras de suero o plasma, o la concentración media de hemoglobina corpuscular en muestras de sangre total para estudios hematológicos, también resaltan que es de responsabilidad de los laboratorios clínicos monitorear la presencia de sustancias interferentes que puedan afectar la medición de un analito. Los autores concluyen que es una necesidad urgente estandarizar los estudios de interferencia y la forma en que los fabricantes notifican las interferencias, además se debe establecer un protocolo para el manejo de muestras lipémicas de acuerdo a la carga de trabajo por parte del laboratorio clínico.

Zheng et al. (10) Estudio donde se planteó el objetivo de “evaluar la interferencia por lipemia en la determinación de las enzimas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa utilizando muestras turbias con lípidos endógenos y muestras cuya turbidez fue inducida con

emulsiones lipídicas comerciales como el Intralipid”. Para los cuales los autores utilizaron técnicas para medir los enzimas basados en la conversión del NADH a NAD⁺ realizando seguimiento de la reacción midiendo la variación de absorbancia a 340 nm turbias, en grupos de muestras con actividades de la enzima próxima al rango de referencia superior (50 U/L), con actividades de las enzimas elevado (300 U/L) y muestras de actividad muy elevado (200 U/L). Los resultados muestran que las muestras que contenían lípidos endógenos no presentaron interferencia para la actividad de ALT y AST en todos los niveles estudiados excepto para el nivel de 50 U/L, para el caso de las muestras con el agregado de emulsión lipídica, no se observó interferencia significativa para el grupo de sueros cercanos al valor de 50 U/L, sin embargo para los grupos de suero con elevada y muy elevada actividad de las enzimas se presentó interferencia significativa para ambas enzimas. Los autores concluyen que el ensayo para la investigación de la interferencia debe de contemplar el uso de lípidos endógenos extraídos de los propios pacientes y ampliar el estudio utilizando muestras con diferentes niveles de actividad de las enzimas, el laboratorio tiene la responsabilidad de verificar lo establecido por los proveedores de reactivos.

Nacionales

Saldaña (11) Con el propósito de “Conocer y cuantificar la posible interferencia producida por la turbidez (lipemia) en la medición rutinaria de 24 constituyentes bioquímicos, empleando para ello el criterio de interferencia clínicamente relevante cuando se supera el máximo error sistemático deseable” realizó un estudio pre-experimental con pre y pos-prueba. La metodología del estudio consistió en adicionar cantidades crecientes de una emulsión lipídica comercial de nutrición parenteral a siete alícuotas de un pool de sueros y se determinó en ellas, por triplicado la concentración de 24 constituyentes bioquímicos, posteriormente se calculó el Porcentaje relativo de desviación de la concentración del constituyente por influencia de la turbidez, con respecto a

una muestra sin interferente. Los resultados del estudio indican que, de los 24 constituyentes estudiados, 15 presentaron interferencia clínicamente significativa. El autor recomienda que cada laboratorio realice los ensayos para la valoración de este tipo de indecencia utilizando sus propias metodologías, sus propios reactivos e instrumentos.

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Definición de interferencia en química clínica

La interferencia analítica en química clínica se define como el cambio significativo en la determinación o medición de una magnitud biológica a causa de la presencia de una sustancia que interfiere en la muestra (9).

A su vez la interferencia por lipemia se define como la turbidez de una muestra biológica causada por la acumulación de lipoproteínas, principalmente lipoproteínas ricas en triglicéridos como la de muy baja densidad y los quilomicrones (2,9, 11).

2.2.2. Causas de interferencia por lipemia o turbidez

Una variedad de causas puede ocasionar la turbidez de las muestras por lipemia, la causa más común es la falta de ayuno antes de la extracción de las muestras sanguíneas, otra causa muy frecuente en la práctica clínica diaria del laboratorio son los trastornos primarios o secundarios que implican el aumento exagerado de los niveles de triglicéridos (hipertrigliceridemia), dentro de los trastornos primarios tenemos como ejemplo a las hiperlipidemias de tipo I, IV o V de Fredrickson, por otra parte trastornos secundarios incluyen patologías como la diabetes mellitus, el alcoholismo, la enfermedad renal, los trastornos hepático graso de origen no alcohólico, infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana,. Así mismo el uso de algunos medicamentos pueden ocasionar turbidez por lipemia en las muestras para diagnóstico, como es el

caso de los glucocorticoides, medicamentos antirretrovirales, especialmente aquellos que actúan inhibiendo la acción de proteasas, medicamentos no selectivos con función antagónica beta adrenérgica, también el empleo de ciertas dietas que buscan producir cuerpos cetónicos (dietas cetogénicas) para el tratamiento de la epilepsia, los que pueden ocasionar el aumento colesterol y triglicéridos séricos y por ende enturbiar las muestras (2).

Una causa directa de la turbidez de las muestras sanguíneas es la infusión intravenosa de emulsiones lipídicas para nutrición parenteral, también utilizado para el tratamiento de intoxicaciones por anestésicos locales y como diluyente de ciertos fármacos con naturaleza hidrofóbica como el Propofol. Una mención muy importante es el de considerar que la extracción de sangre en pacientes que han recibido recientemente una emulsión de lípidos por vía intravenosa puede dar como resultado muestras extremadamente lipémicas, de ello se recomienda que por lo menos transcurra un tiempo de 5 a 6 horas, para realizar extracciones sanguíneas en estos tipos de pacientes (2,12).

2.2.3. Mecanismos de interferencia por lipemia o turbidez

Son tres los mecanismos que están involucrados en la interferencia por turbidez como consecuencia del aumento de lípidos (lipemia): la dispersión de la luz, el efecto de desplazamiento de volumen y la falta de homogeneización de la muestra.

2.2.3.1. Dispersión de luz por lipoproteínas

Uno de los mecanismos de interferencia por lipemia en algunas magnitudes bioquímicas es la dispersión de la luz causada por las lipoproteínas principalmente quilomicrones y las de muy baja densidad. La lipemia causa dispersión de la luz en el espectro electromagnético que abraza longitudes de onda de los 300 a 700 nm, esta dispersión de la luz aumenta a medida que disminuye

la longitud de onda, por lo tanto, los ensayos que utilizan lecturas de absorbancias a longitudes de onda más corta del espectro mencionado serán los más afectados por mencionada interferencia (2).

La dirección o signo de la interferencia, así como el grado de interferencia en los métodos que utilizan la espectrofotometría van a depender de si el método determina el aumento o disminución de la absorbancia y de la longitud de onda que se utilice, esto último es una de las razones por que los ensayos de interferencia por lipemia difieren según los analizadores y las metodologías utilizadas (2,9).

Es también importante mencionar que este mecanismo de interferencia además de interferir en los métodos espectrofotométricos también afecta a de igual forma a los métodos nefelométricos y turbidimétricos (9).

Otra variable a considerar es el tamaño y la composición de las lipoproteínas contenidas en una muestra, ya que todo ello va influir en el grado de dispersión de la luz, tanto los quilomicrones como las lipoproteínas de baja densidad tienen tamaños muy heterogéneos lo que causa turbidez de manera diferente de acuerdo al tipo de lipoproteínas contenidas en las muestras (7,10).

2.2.3.2. Efecto de desplazamiento de volumen

Normalmente las muestras de suero o plasma sanguíneo están compuestas de 92 % de agua, la proporción restante el 7% corresponde a una fase sólida compuesta por células proteínas, etc. En las muestras turbias por altas concentraciones de lipoproteínas la proporción acuosa disminuye e incrementándose la fracción sólida, lo que origina que la concentración de algunos constituyentes que se distribuyen en la fase acuosa disminuya produciendo una infraestimación en su valoración, efecto al que se le denomina desplazamiento de volumen (9,13,14).

2.2.3.3. Falta de homogeneización de la muestra.

Cuando la muestra sérica o plasmática es obtenida por centrifugación y existe un exceso de lipoproteínas, las partículas de baja densidad como los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad se posicionarán en la parte superior del tubo, mientras que el resto de constituyentes se distribuirán según su naturaleza polar. los componentes no afines al agua en la fase lipídica (parte superior del tubo) y los afines al agua en la fase acuosa (parte inferior del tubo). Actualmente los analizadores automáticos cuentan con sensores en las agujas de succión de muestra para evitar el choque de las agujas con el tubo que contiene muestra, es por esta razón que la muestra es obtenida de la parte superior del tubo, esto puede ocasionar falsas disminuciones de la concentración de componentes hidrófilos, al contrario de las sustancias hidrófobas que se distribuyen en la capa superior de las muestras (9,15,16).

2.2.4. Criterios para establecer límites de tolerancia de interferencia

En la actualidad no existe un consenso sobre los límites que se deben de establecer para considerar una interferencia significativa, a continuación, describimos las de uso más frecuentes valorar este tipo de interferencia en química clínica:

Los distribuidores de reactivos consideraran que para que exista una interferencia significativa la desviación porcentual de una muestra conteniendo el interferente debe de ser superior al 10% con respecto a la misma muestra sin interferente, este criterio no considera las características metrológicas de cada constituyente como su precisión analítica o a la característica variabilidad biológica intra sujeto propia de cada constituyente (11,17).

Según la organización mundial de la salud y en base a las recomendaciones de la sociedad Alemana de Química Clínica se considera interferencia clínicamente significativa cuando la

desviación porcentual de la concentración de un analito supera el error sistemático deseable con respecto a la misma muestra sin interferente, los datos del error sistemático deseable son extraídos de las especificaciones de calidad deseable calculados a partir de la variación biológica de cada constituyente (18, 19).

Algunos criterios consideran las características metrológicas de cada constituyente como es el caso de la imprecisión analítica, además de las características de variabilidad biológica de cada constituyente, es el caso del criterio de cambio del valor de referencia que utilizan la siguiente relación:

$$\text{Error máximo admisible} = \pm [Z (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}]$$

Donde Z, representa el valor de 1,96 para un 95% de confianza, CVa el coeficiente de variación analítica, mientras que CVi, corresponde a la variación biológica intraindividual. Según este criterio se considera que la interferencia es clínicamente relevante cuando el porcentaje de variación del cambio cae por fuera de los límites del error máximo admisible (6).

En vista que el criterio anterior presenta umbrales muy amplios, algunos autores recomiendan el uso de la relación anterior con ciertas modificaciones, considerando solamente la variación biológica y no la analítica como se observa en la siguiente relación (6,7).

$$\text{Error máximo admisible} = 1.65 \cdot 2^{1/2} \cdot (CVi/2)$$

2.2.5. Efecto de la turbidez por lipemia en la medición de enzimas

Los antecedentes previos indican diferentes resultados con respecto al efecto que produce la turbidez por lipemia en la determinación de la actividad de las enzimas de interés clínicos, es más

muchos autores recomiendan que cada laboratorio debe de realizar los ensayos de valoración de este tipo de interferencias utilizando sus propias metodología y analizadores.

La principal causa de interferencia de la lipemia en la medición de diversas enzimas es la dispersión de luz que provoca la presencia en las muestras biológicas de lipoproteínas especialmente los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), la lipemia dispersa luz en el espectro de 300 a 700 nm, dicha dispersión aumentan 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 son más susceptibles a la interferencia.

Un indicador muy utilizado para determinar la actividad de las enzimas es la conversión del $\text{NADH} \leftrightarrow \text{NAD}^+$ el seguimiento de esta conversión se realiza espectrofotométricamente a una longitud de onda de 340 nanómetros, métodos que utilicen este indicador se verán muy afectados por la lipemia (9,10).

2.3. Hipótesis

2.3.1 Hipótesis general:

El efecto o interferencia que produce la turbidez en las muestras séricas por lipemia en la valoración de la actividad de las enzimas es clínicamente significativo.

2.3.2 Hipótesis específicas:

- ✓ La desviación porcentual de la actividad de enzimas es significativa cuando las muestras séricas son sometidas a cantidades crecientes de interferente.
- ✓ los criterios establecidos por los distribuidores de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia, presentan diferentes límites o umbrales de tolerabilidad para la interferencia por lipemia
- ✓ El grado mínimo de turbidez por lipemia que causa interferencia significativa en la medición de la actividad de enzimas, varía de acuerdo al criterio que se utilice para establecer umbrales de tolerabilidad para la interferencia por lipemia.

CAPITULO III: METODOLOGÍA

3.1. Método de la investigación:

El método de investigación que se planteó en la presente investigación es el hipotético deductivo ya que partimos de hipótesis sustentada por un marco teórico, los cuales son sometidas a verificación y llegar a través de reglas lógicas de deducción a nuevas conclusiones. (20,21).

3.2. Enfoque de la investigación

El enfoque de la investigación es cuantitativo ya que se utiliza el acopio de datos para probar hipótesis, fundamentándose en la medición numérica y el análisis estadístico para la demostración de teorías (22).

3.3. Tipo de investigación

Se considera una investigación de tipo aplicada ya que se busca ampliar el conocimiento científico con aplicación directa a los problemas de la sociedad (20,21).

3.4. Diseño de investigación

De diseño pre- experimental con preprueba y posprueba con un solo grupo, ya que se aplica a un grupo una prueba previa al estímulo, luego se aplica el estímulo y finalmente se aplica una prueba posterior al estímulo, existe un punto de referencia inicial que permite el seguimiento del grupo (23,24).

3.5. Población, muestra y muestreo

3.5.1. Población:

Mezcla o pool de sueros libre de hemolisis, ictericia y lipemia.

Criterio de inclusión:

- ✓ Muestras de sueros sanguíneos que fueron utilizados en el proceso de la rutina de laboratorio.
- ✓ Muestras de suero sanguíneo libres de hemolisis, ictericia o lipemia.
- ✓ Muestras sanguíneas conservadas adecuadamente para la medición de la actividad enzimática.

Criterio de Exclusión:

- ✓ Muestras de plasma.
- ✓ Muestras de suero sanguíneo hemolizadas, ictéricas o lipémicas.
- ✓ Muestras de suero sanguíneo no frescas o mal conservadas.

3.5.2. Muestra

En el presente estudio el muestreo aplicado es el de por conveniencia o intencional.

"El procedimiento de muestreo no es aleatorio y no utiliza probabilidades". El muestreo se realiza en función de la viabilidad de acceso y a las guías para realizar el experimento de interferencia (23).

Según el protocolo de la Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos de la Sociedad Española de Química Clínica se necesita preparar 8 alícuotas de suero a partir de un pool de suero de 25 ml, la primera dilución representa la alícuota inicial sin interferente a las siete diluciones restantes se les agregara cantidades crecientes del interferente (1,25).

3.6. Variables y operacionalización

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN	ESCALA VALORATIVA
Interferencia por lipemia (turbidez) en la determinación de enzimas de interés clínico	El grado de interferencia se determinará calculando el % de variación de la actividad de la enzima en una muestra de suero con interferente con respecto a la actividad de la enzima en la misma muestra sin la presencia del interferente.	Variable adimensional	La interferencia significativa será determinada bajo tres criterios: -Criterio del proveedor de reactivos, cuando se supera el 10% de variación. - Cuando él % de variación supera el error sistemático deseable - Cuando él % de variación supera el valor de cambio de referencia.	Cuantitativa de razón	-Interferencia significativa. -Interferencia no significativa

Variable 1: Interferencia por lipemia (turbidez) en la determinación de enzimas de interés clínico.

Definición Operacional: El grado de interferencia por turbidez por causa de la lipemia en las diferentes alícuotas conteniendo cantidades creciente de interferente (C_i) serán expresados en porcentaje de cambio, con respecto a la concentración del constituyente en la alícuota sin el agregado del interferente (C_o) (25).

Definición Conceptual: la interferencia se define como el efecto de alguna sustancia endógena o exógena (turbidez por lipemia) presentes en la muestra que altera el valor correcto del mensurando (26,27,28).

3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1. Técnica

El presente estudio evaluó la interferencia por turbidez en la medición de 7 enzimas de interés clínico, para lo cual a partir de un pool de sueros se preparará siete alícuotas al que se le agregará cantidades crecientes de una emulsión lipídica para imitar muestras turbias y una alícuota sin el agregado del interferente que servirá como control para calcular la desviación porcentual de la concentración de las magnitudes estudiadas.

Los valores de las determinaciones de las actividades enzimáticas en la alícuota con y sin interferente, serán determinados en el analizador Emperor® modelo 168 por duplicado y serán llevados a una base de datos en el programa Microsoft Excel 2010 (anexo 1).

Para la evaluación experimental de la interferencia por turbidez por lipemia se utilizó el documento técnico de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Comisión de Metrología y Sistemas Analíticos, la cual se describe a continuación (1,25).

Preparación de la solución concentrada del interferente:

Se empleó una emulsión comercial de nutrición parenteral SMOFlipid® al 20%, Cada 1000 mil 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 (29).

Elaboración del suero base:

Se preparó 25 mil de una mezcla de sueros ya procesados en el laboratorio de rutina, las muestras seleccionadas estaban libre de hemolisis, ictericia y lipemia.

Elaboración de las alícuotas conteniendo niveles crecientes del interferente:

A partir del suero base se preparó ocho alícuotas, la primera dilución representa la alícuota inicial sin interferente, a las restantes siete diluciones se les agregó cantidades crecientes de la emulsión comercial SMOFlipid® (0,05%; 0,1%; 0,2%; 0,4%; 0,6%; 0,8; y 1%) para imitar varios niveles de lipemia.

Para lo cual se preparará las siguientes mezclas:

- ✓ Suero sin interferente (s/i): 9,5 mil de pool de sueros + 0,5 mil de agua desionizada
- ✓ Suero con interferente (c/i): 9,5 mil de pool de sueros + 0,5 mil de solución concentrada del interferente.

A partir de lo anterior se prepararon 8 alícuotas con cantidades crecientes del interferente, la primera alícuota corresponde al control que no contiene el interferente, a partir del cual se determinará el % de cambio de la actividad de las enzimas (1,25).

Alícuota	1	2	3	4	5	6	7	9
Mezcla s/i (mil)	1,00	0,95	0,90	0,80	0,60	0,40	0,20	0,00
Mezcla c/i (mil)	0,00	0,05	0,10	0,20	0,40	0,60	0,80	1,00

Cada uno de las alícuotas se determinó por duplicado en el analizador bioquímico Emperor@ modelo 168. finalmente se determinó el porcentaje de variación en la concentración de cada constituyente en función del incremento del grado de lipemia de las muestras, utilizando la siguiente relación:

$$\% \text{ Cambio} = 100 (C_i - C_o) / C_o$$

Donde:

C_i: representa la alícuota conteniendo el interferente a diferentes concentraciones

C_o: representa la primera alícuota sin interferente.

Valoración de las interferencias:

Para establecer los límites de interferencia tolerable o umbrales de aceptabilidad, se utilizaron tres criterios.

El criterio establecido por el proveedor de reactivos que considera como interferencia significativa cuando la variación de un resultado en una muestra con interferente con respecto a la muestra sin interferente supera el $\pm 10\%$ (5,11).

El segundo criterio considera interferencia clínicamente relevante cuando la variación en las alícuotas con respecto a la alícuota sin interferente es mayor a las especificaciones de calidad analítica para el error sistemático, datos obtenidos de las especificaciones de calidad deseable calculados a partir de la variación biológica de cada constituyente (6,7).

Para establecer los límites aceptables de interferencia por turbidez mediante el criterio del cambio del valor de referencia, se consideró los valores el coeficiente de variación biológica intraindividual (CV_i) para cada magnitud considerada en el estudio, referencia extraída de la base de datos del Estudio Europeo de Variación Biológica (EuBIVAS) (15).

Por tanto, los límites de interferencia tolerable para este criterio se establecen mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CVR} = \pm (1.65 \cdot 2^{1/2} \cdot (\text{CV}_i/2))$$

Donde 1,65 representa el valor de Z de confianza estadística del 95% unilateral, y CVi el coeficiente de variación biológica intraindividual.

Se considerará que la interferencia es clínicamente relevante cuando el porcentaje de variación cae por fuera de los límites del cambio del valor de referencia (CVR) (30,31).

3.7.2. Descripción de instrumentos

Para la recolección de datos se utilizó una ficha el cual nos permitirá recolectar datos sobre las valoraciones por duplicado de la actividad de las enzimas estudiadas, a partir del promedio de la valoración se calculará el porcentaje de cambio en cada alícuota conteniendo cantidades crecientes del interferente (Anexo 1).

El instrumento que se empleó para el procesamiento de las muestras séricas y determinar la actividad enzimática de las enzimas, fosfatasa alcalina (FAL), amilasa, lipasa, alanina aminotransferasa ALT, aspartato aminotransferasa (AST), creatina quinasa (CK), láctica deshidrogenasa (LDH), gamma glutamiltransferasa (GGT), fue el analizador bioquímico Emperor® modelo 168 (32,33,34).

3.7.3. Validación.

Para la implementación del equipo analizador de bioquímica Emperor® modelo 168, en el laboratorio ROALAB, los distribuidores del equipo realizaron la validación de las metodologías con respecto a su precisión, exactitud, rango de medición y las posibles interferencias que podían influir en las pruebas bioquímicas, para posteriormente los profesionales a cargo realizar el proceso de verificación de los datos proporcionados por el distribuidor del analizador y reactivos.

3.7.4. Confiabilidad.

Antes de realizar los ensayos para evaluar la interferencia por lipemia, el equipo se calibró de acuerdo a las recomendaciones del fabricante, además se procesar en paralelo el control interno diario que nos garantiza la fiabilidad de los resultados.

3.8. Procesamiento y análisis de datos

Para el análisis estadístico se empleó el software estadístico SPSS versión 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU), considerando significativo un valor de $p < 0,05$.

Para establecer si las diferencias son significativas entre los valores de la concentración o actividad enzimática y de porcentajes de cambio entre el alícuota control y las alícuotas con cantidades crecientes del interferente, se dispondrá del test estadístico de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas (35).

Para la visualización del grado de desviación o porcentaje de cambio de la medición de las enzimas de interés clínico, se elaborarán inteferogramas para lo cual se considerará en las abscisas la concentración del interferente y en la ordenada el porcentaje de cambio.

3.9. Aspectos éticos

Para el desarrollo del estudio se cuenta con la aprobación del comité institucional de Ética de la Universidad Norbert Wiener.

El hecho de realizar los ensayos mediante el empleo de una mezcla de sueros sanguíneos residuales de la rutina diaria en el laboratorio que no implica riesgos posibles de un procedimiento o tratamiento médico, una prueba genética o un ensayo clínico, no es necesario la formulación de un consentimiento informado.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1. Resultados

4.1.1 Análisis descriptivo de resultados

Las enzimas de interés clínico considerados en el presente estudio fueron: fosfatasa alcalina (FAL), amilasa, lipasa, alanina aminotransferasa ALT, aspartato aminotransferasa (AST), creatina quinasa (CK), láctica deshidrogenasa (LDH) y gamma glutamiltransferasa (GGT), las alícuotas con las cantidades de triglicéridos añadidos se muestran en la figura 1.

La actividad enzimática de los constituyentes mencionados en la alícuota sin interferente y con interferente, además de las técnicas en que se basó dichas mediciones se muestran en la siguiente tabla.

Figura1. Alícuotas conteniendo cantidades crecientes del interferente

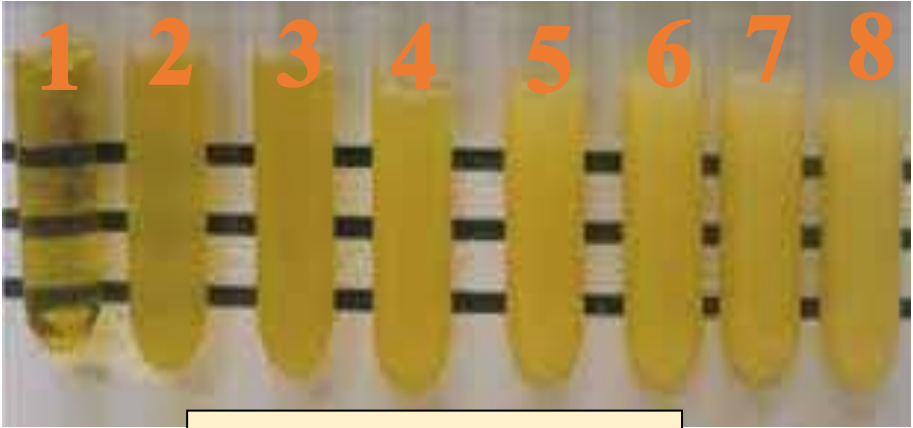
Alícuota N°								
Concentración de triglicéridos añadidos (mg/dL)	0	304	434	680	891	1210	1658	1950

Tabla 1. Actividad enzimática de los constituyentes analizados y las metodologías utilizadas para su medición en las alícuotas sin y con interferente.

Concentración sérica basal de los constituyentes investigados (sin el agregado de interferente)	Metodología de los constituyentes investigados	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
		Actividad enzimática en alícuotas con interferente						
Amilasa (78,73 U/L)	p-nitrofenil-maltoheptaósido bloqueado con etilideno	78,73	80,11	80,11	83,30	83,30	84,26	87,02
Lipasa (126,50 U/L)	Ester 1,2-o-Dilauril-rac-Glicero-3-Ácido Glutárico-(6'-metilresorrufina)	105,0	69,0	45,55	47,99	60	53,20	43,50
ALT (32,00 U/L)	IFCC Cinética-UV con fosfato de piridoxal	29	27	19	10	8	7	6
AST (33 U/L)	IFCC Cinética-UV con fosfato de piridoxal	30	28	19	12,51	10	9	8
FAL (102,00 U/L)	p-nitrofenilfosfato con tampón 2-amino-2-metil- 1- propanol	104,5	103,51	105,02	102,50	104	102,50	100
GGT (51,54 U/L)	L-g-glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida	47,6	47	47,33	47,51	47,38	47,91	47,83
CK (87,1 U/L)	Hexocinasa/ G6PD, activado con N- acetil cisteína	82,53	91	84,80	84,13	79,24	84,06	78,43
LDH (163,53 U/L)	Lactato/NAD ⁺	160	165,88	164,49	169,68	165,74	164,31	164,97

4.1.2 Prueba de hipótesis

Para probar la primera hipótesis específica: Si la desviación porcentual de la actividad de enzimas es significativa cuando las muestras séricas son sometidas a cantidades crecientes de interferente.

Se calculó el porcentaje de variación de la actividad de la enzima en cada alícuota, para luego determinar si existía diferencias estadísticamente significativas entre el promedio de las determinaciones entre la alícuota sin interferente con las demás alícuotas que contenían el interferente en cantidades crecientes. En la siguiente tabla y figura se observa los porcentajes de variación de las actividades de las enzimas consideradas en el estudio en las alícuotas conteniendo al interferente.

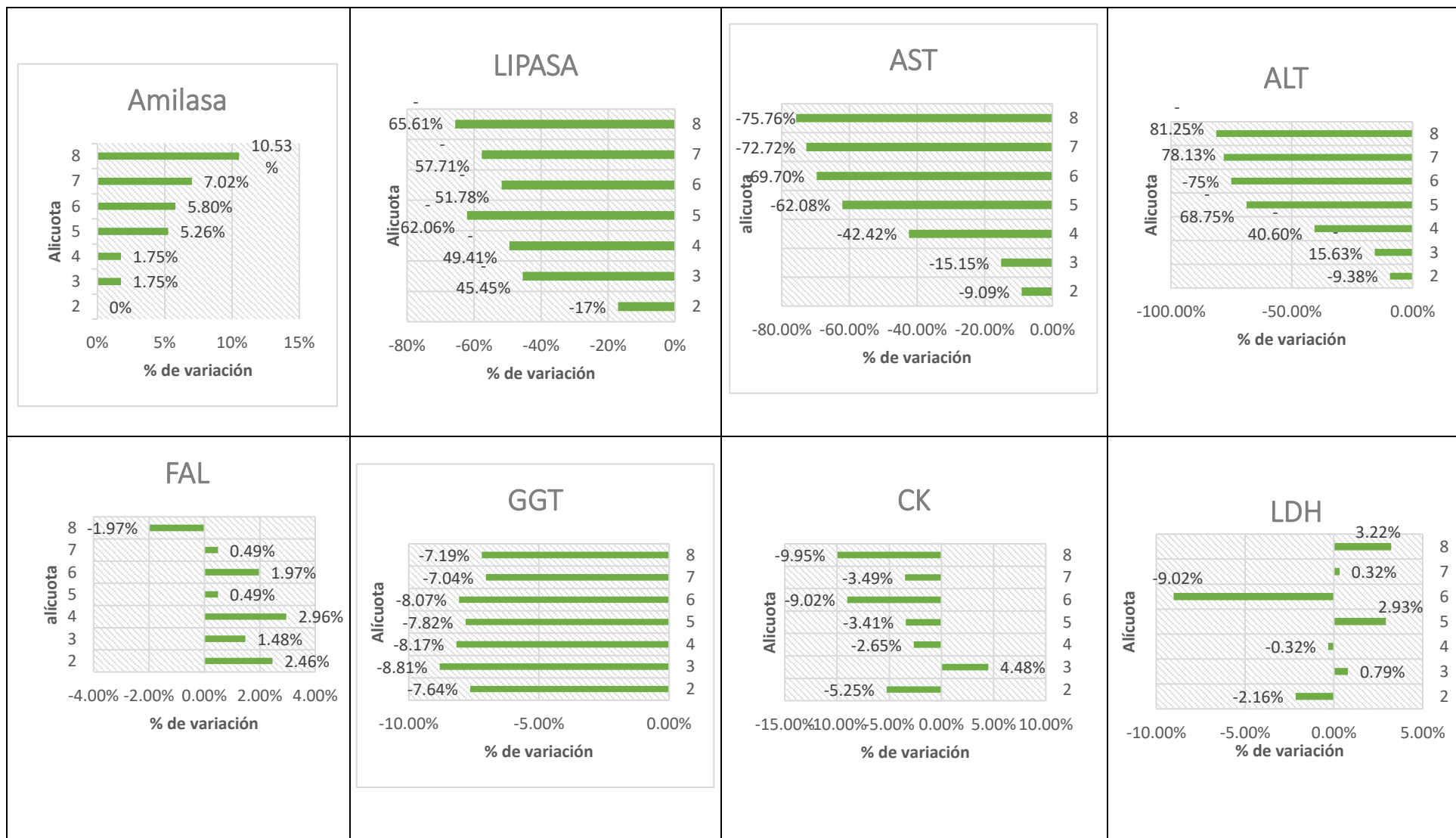
Para determinar si existían diferencias significativas entre las alícuotas que contenían el interferente y la alícuota o muestras que no contenía el interferente se utilizó el test estadístico de rangos de Wilcoxon para muestras relacionadas obteniendo para la mayoría de casos un valor de $p < 0,05$, a excepción del alícuota número 2 para la enzima amilasa que se obtuvo un 0% de sesgo a variación en la actividad de dicha enzima.

Lo que evidencia que el agregado de cantidades crecientes del interferente afecta la medición de las enzimas de interés clínico consideradas en el estudio.

Tabla 2. Porcentaje de cambio o sesgo de las actividades de las enzimas consideradas en el estudio por el agregado de cantidades crecientes del interferente

constituyentes investigados	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
Alícuotas							
	2	3	4	5	6	7	8
% de cambio							
Amilasa	0,00	1,75	1,75	5,26	5,80	7,02	10,53
Lipasa	-17,0	-45,45	-49,41	-62,06	-51,78	-57,71	-65,61
ALT	-9,38	-15,63	-40,63	-68,75	-75,00	-78,13	-81,25
AST	-9,09	-15,15	-42,42	-62,08	-69,70	-72,73	-75,76
FAL	2,46	1,48	2,96	0,49	1,97	0,49	-1,97
GGT	-7,64	-8,81	-8,17	-7,82	-8,07	-7,04	-7,19
CK	-5,25	4,48	-2,65	-3,41	-9,02	-3,49	-9,95
LDH	-2,16	1,44	0,59	3,76	1,35	0,48	0,88

Figura 2. Porcentaje de variación o sesgo de la actividad enzimática debido a la presencia de cantidades crecientes del interferente



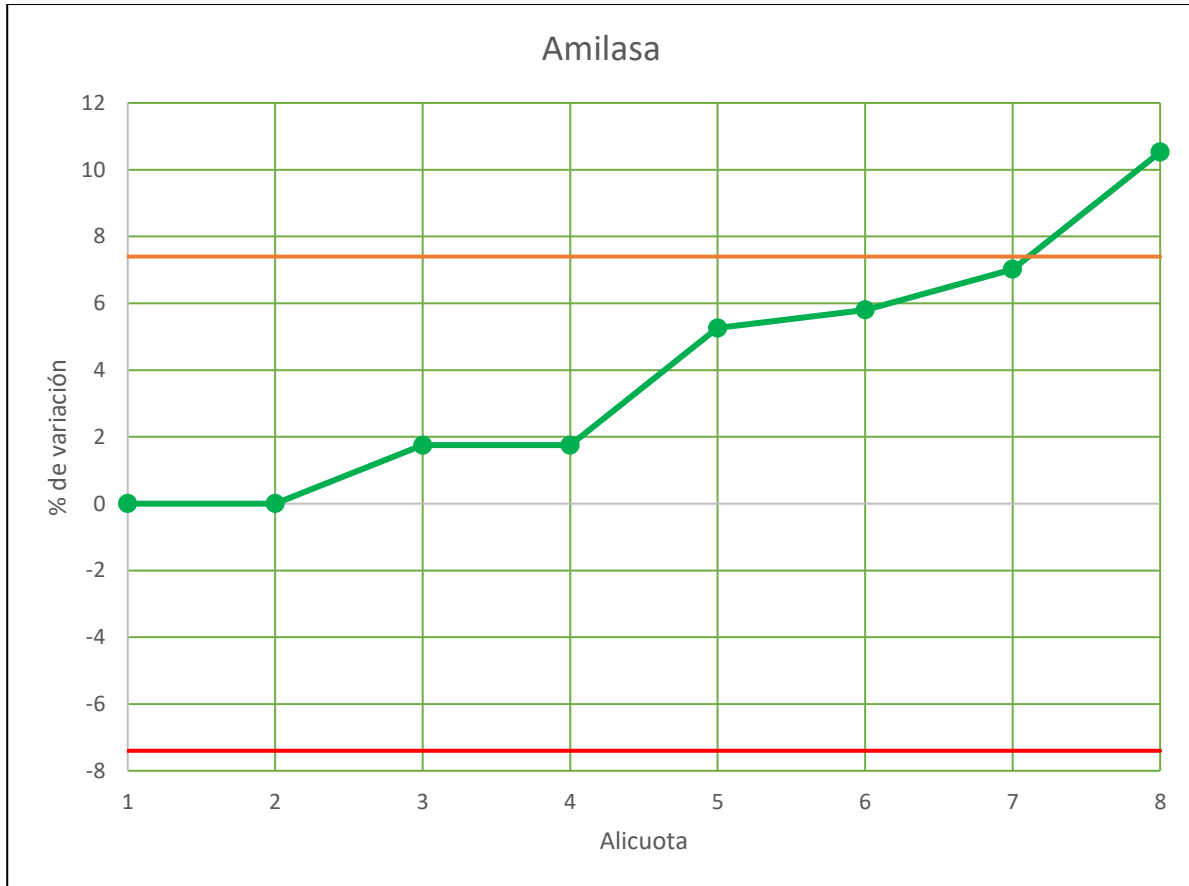
Para probar la segunda hipótesis específica de si los criterios establecidos por los distribuidores de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia, presentan diferentes límites o umbrales de tolerabilidad para la interferencia por lipemia, se determinó los umbrales para cada criterio, sabiendo que el criterio del fabricante de los reactivos es de 10% para todos los constituyentes sin excepción, en las siguientes tablas y gráficos de interferencia (interferogramas se observa los valores de los umbrales o sesgos permitidos para cada constituyente o enzima de interés clínico, las alícuotas donde se sobrepasó dichos umbrales están marcados en cursiva y negrita.

Tabla 3. 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

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
		Alícuotas						
		2	3	4	5	6	7	8
		% Cambio						
Amilasa	7,4	0,00	1,75	1,75	5,26	5,80	7,02	10,53
Lipasa	11,31	-17,00	-45,45	-49,41	-62,06	-51,78	-57,71	-65,61
ALT	11,48	-9,38	-15,63	-40,63	-68,75	-75,00	-78,13	-81,25
AST	6,54	-9,09	-15,15	-42,42	-62,08	-69,70	-72,73	-75,76
FAL	6,72	2,46	1,48	2,96	0,49	1,97	0,49	-1,97
GGT	11,06	-7,64	-8,81	-8,17	-7,82	-8,07	-7,04	-7,19
CK	11,5	-5,25	4,48	-2,65	-3,41	-9,02	-3,49	-9,95
LDH	4,3	-2,16	1,44	0,59	3,76	1,35	0,48	0,88

Para el caso específico de la enzima amilasa el umbral basado en el error sistemático deseable es de $\pm 7,4\%$, lo que se traduce que solo en la última alícuota que contiene 1950 mg/dL de triglicéridos se presentó una interferencia clínicamente significativa, como se puede observar en el siguiente interferograma:

Figura 3. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima amilasa según los límites establecidos por el error sistemático deseable.



Para las enzimas lipasa y AST se observa interferencia clínicamente significativa para todas las alícuotas conteniendo el interferente, como se puede apreciar en los siguientes interferogramas; mientras que para la enzima ALT se observa interferencia a partir de la tercera alícuota

Figura 4. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima lipasa según los límites establecidos por el error sistemático deseable.

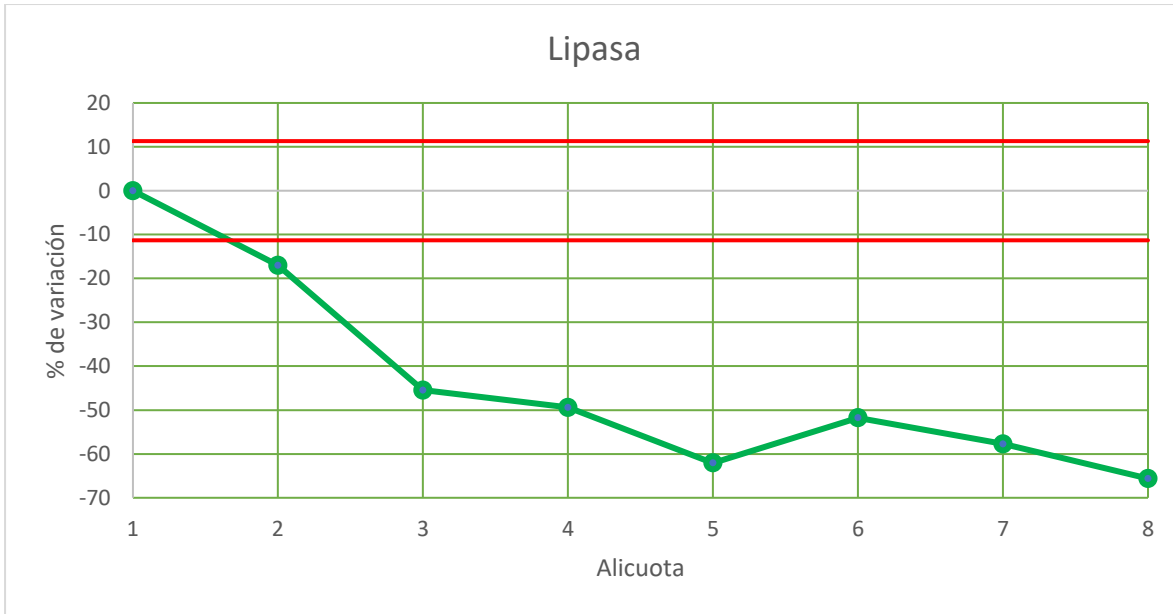


Figura 5. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima ALT según los límites establecidos por el error sistemático deseable.

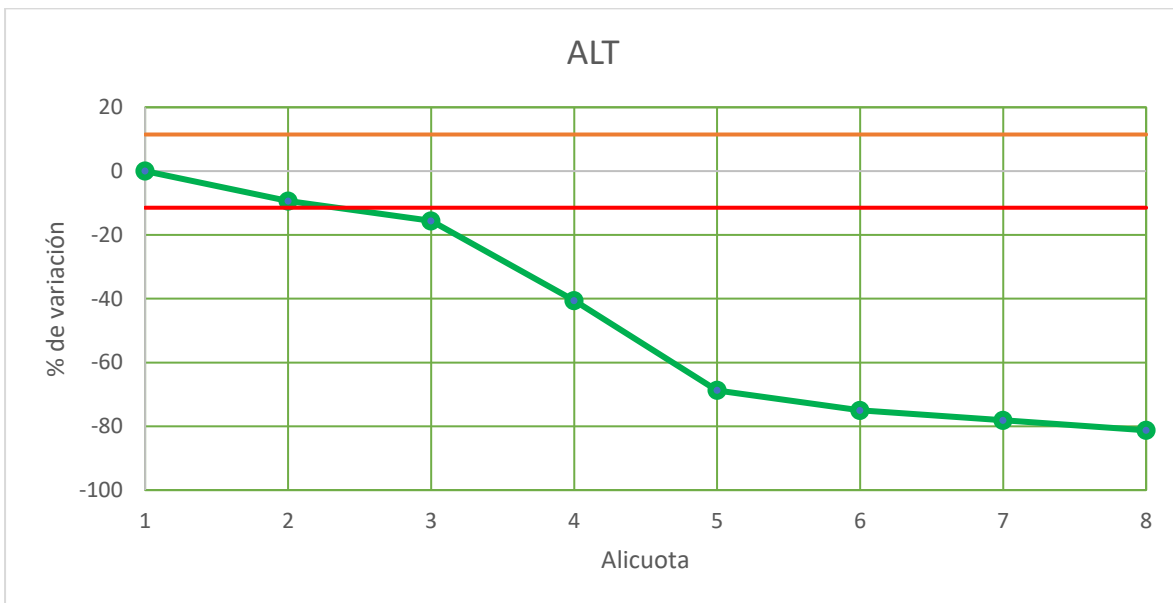
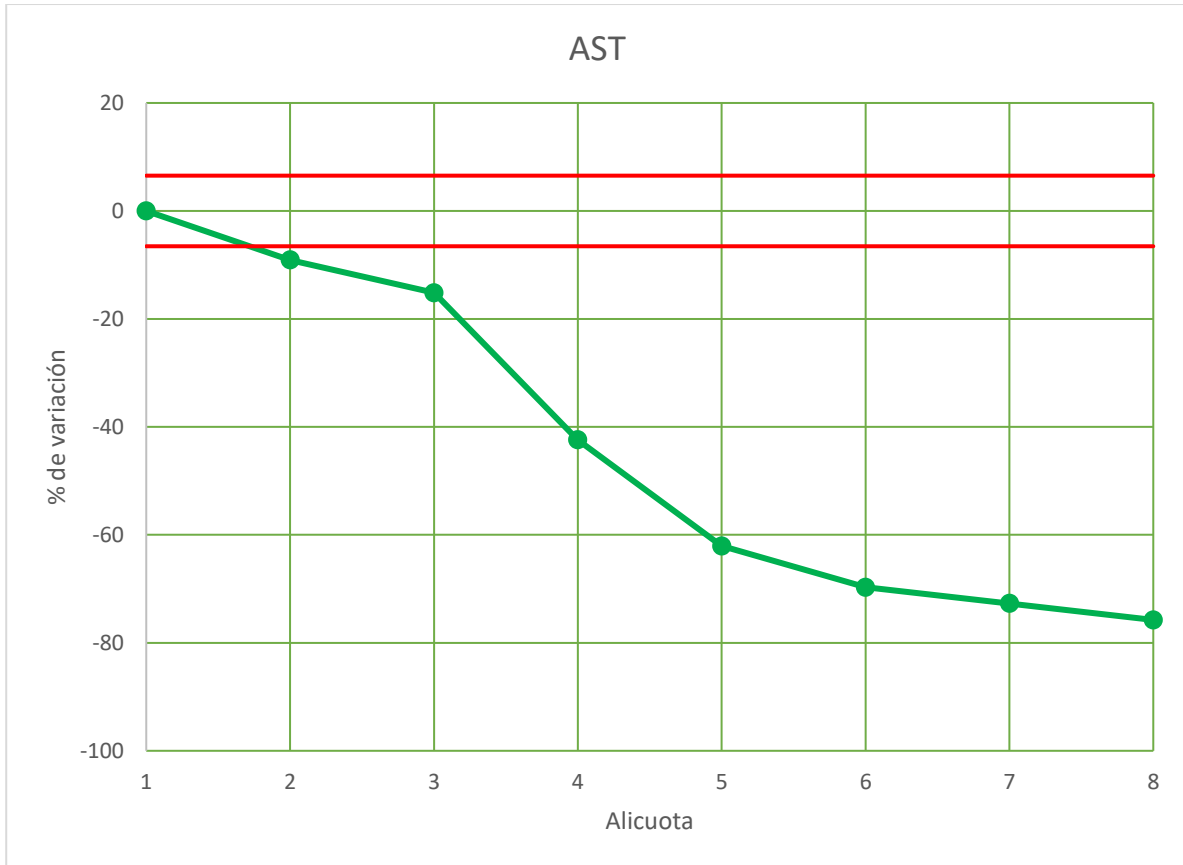


Figura 6. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima AST según los límites establecidos por el error sistemático deseable.



Los umbrales de sesgo utilizando el criterio del error sistemático para las enzimas FAL, GGT, CK y LDH fueron de $\pm 6,72\%$, $\pm 11,02\%$, $\pm 11,5\%$ y $\pm 4,3\%$, según los resultados se observa que las enzimas en cuestión no sobrepasaron estos umbrales en ninguna de las alícuotas con cantidades crecientes del interferente.

Cuando se utilizó la ecuación para determinar los umbrales del criterio del cambio del valor de referencia

$$CVR = \pm (1.65 \cdot 2^{1/2} \cdot (CV_i/2))$$

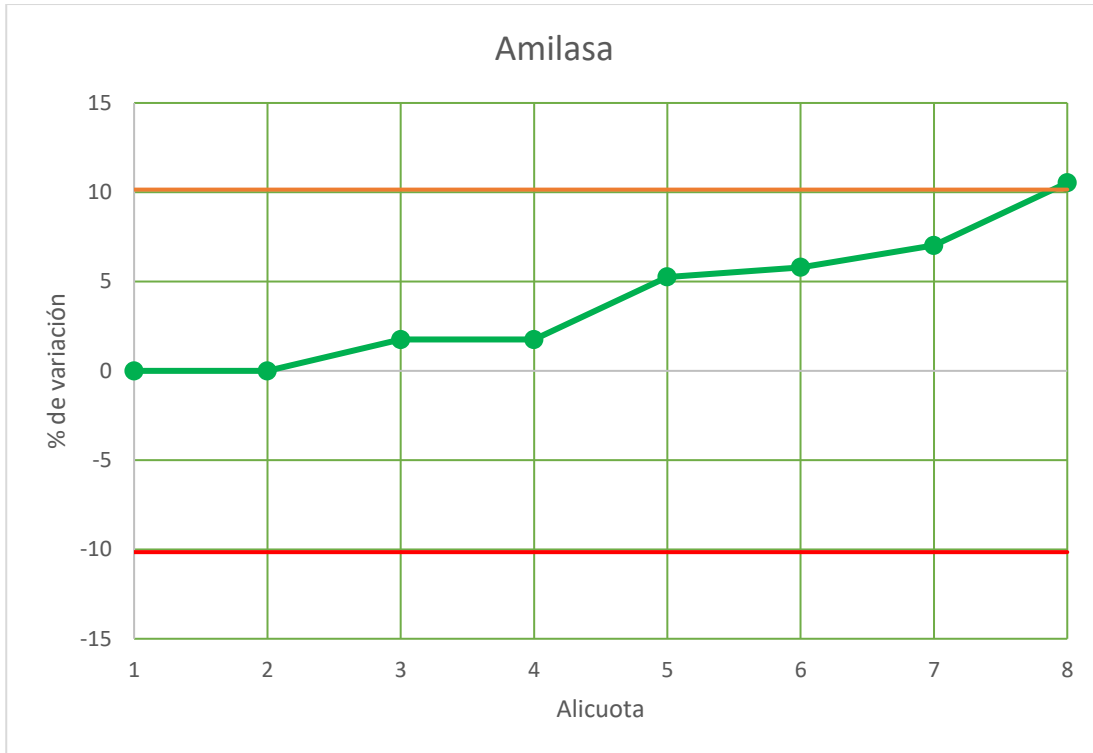
los límites aceptables de interferencia fueron mucho más amplios comparados con el criterio del error sistemático deseable, los porcentajes de variación en las diferentes alícuotas y los umbrales para el criterio mencionados se observa en la siguiente tabla.

Tabla 4. Límite del cambio del valor de referencia y porcentaje relativo de desviación de la concentración del constituyente con respecto al resultado inicial por influencia de la turbidez

Concentración sérica basal de los constituyentes investigados (sin el agregado de interferente)	Límites del criterio del cambio del valor de referencia (%) $CVR = \pm (1.65 \cdot 2\% \cdot (CV_i/2))$	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
		Alícuota						
		2	3	4	5	6	7	8
		% Cambio						
Amilasa	10,15	0,00	1,75	1,75	5,26	5,80	7,02	10,53
Lipasa	37,57	-17,00	-45,45	-49,41	-62,06	-51,78	-57,71	-65,61
ALT	22,63	-9,38	-15,63	-40,63	-68,75	-75,00	-78,13	-81,25
AST	14,35	-9,09	-15,15	-42,42	-62,08	-69,70	-72,73	-75,76
FAL	7,53	2,46	1,48	2,96	0,49	1,97	0,49	-1,97
GGT	15,63	-7,64	-8,81	-8,17	-7,82	-8,07	-7,04	-7,19
CK	26,60	-5,25	4,48	-2,65	-3,41	-9,02	-3,49	-9,95
LDH	10,03	-2,16	1,44	0,59	3,76	1,35	0,48	0,88

Para el caso de la amilasa, cuando se utilizó el criterio del cambio del valor de referencia, el umbral mediante este criterio fue de $\pm 10,15\%$ el cual más amplio al umbral del criterio del error sistemático deseable ($\pm 7,4\%$), sin embargo, también se observó interferencia significativa por turbidez en la última alícuota, como se puede observar en el siguiente gráfico

Figura 7. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima amilasa según los límites del cambio del valor de referencia



Al igual que para el anterior criterio se observó interferencia significativa para las enzimas lipasa, AST y ALT, con umbrales mayores al criterio del error sistemático deseable, los valores de dichos límites fueron de $\pm 37,57\%$, $\pm 22,63$ y $\pm 14,35\%$ respectivamente, en el siguiente gráfico se puede observar que las interferencias significativas se presentaron a partir de la tercera y cuarta alícuota,

Figura 8. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima lipasa según los límites del cambio del valor de referencia.

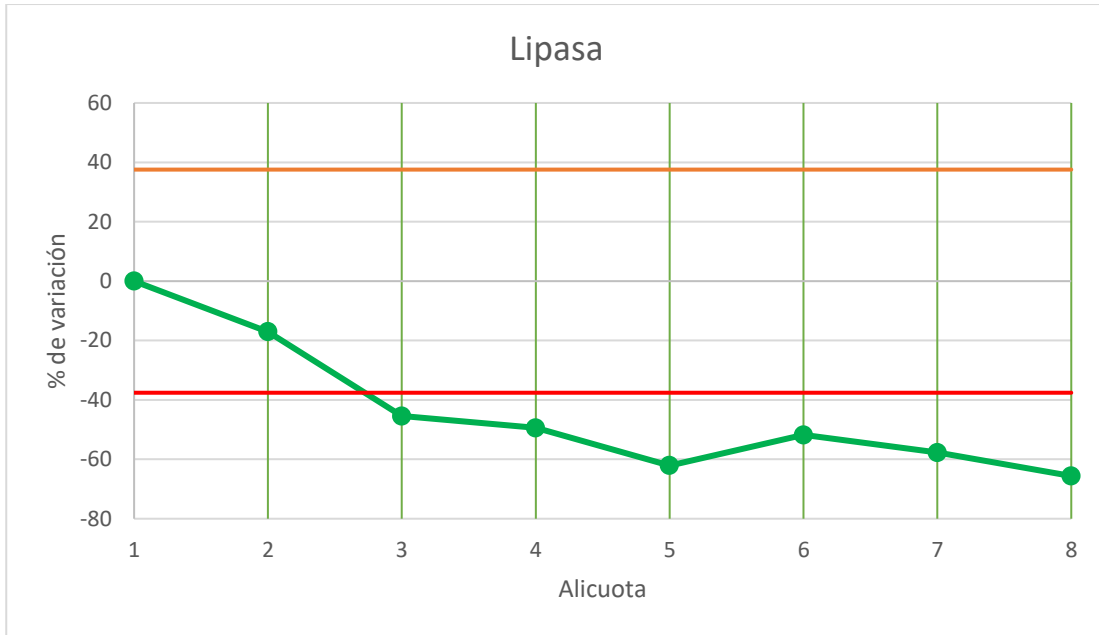


Figura 9. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima ALT según los límites del cambio del valor de referencia

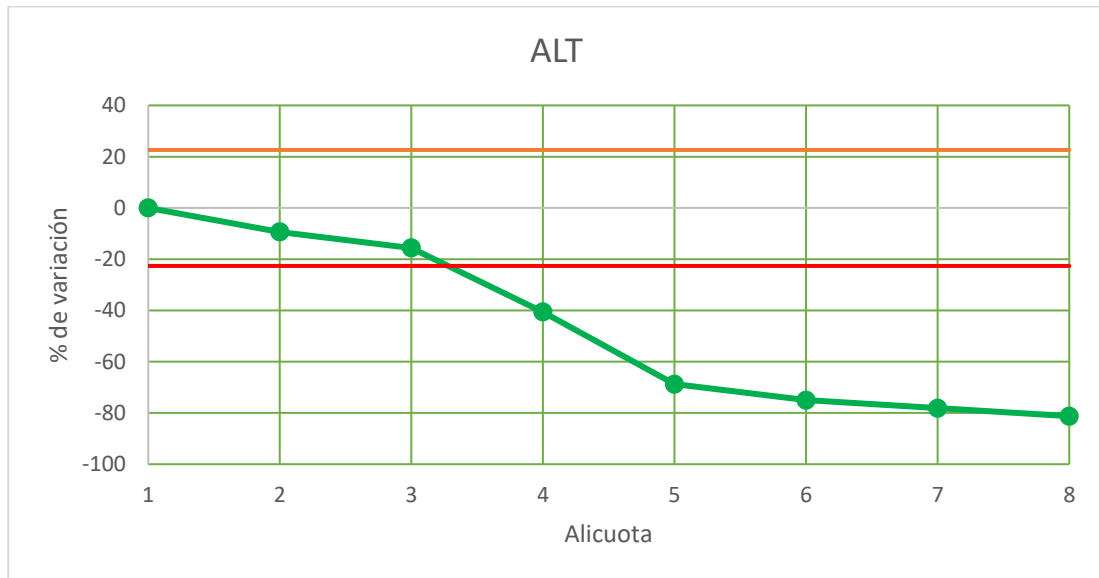
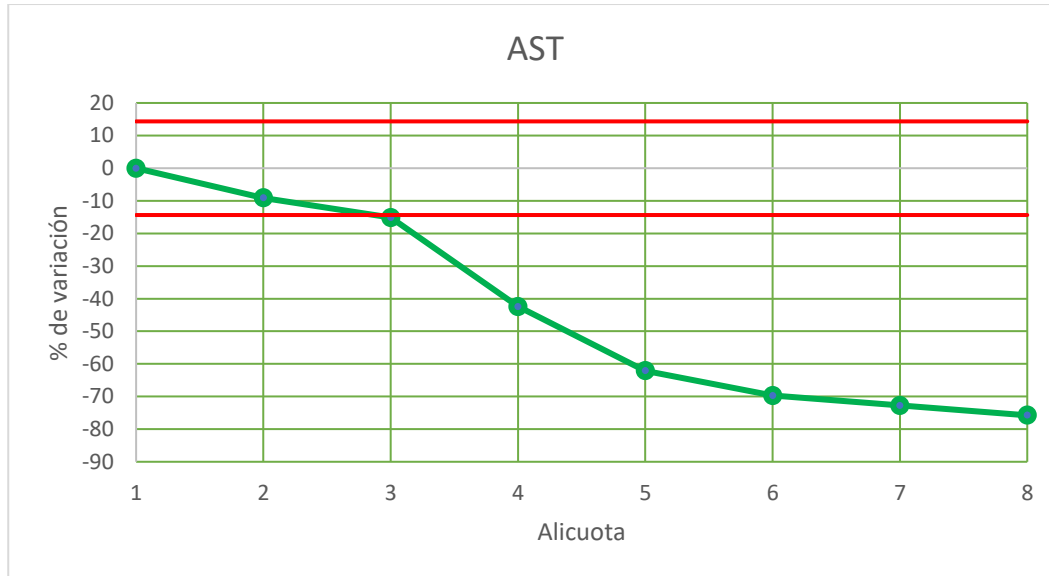
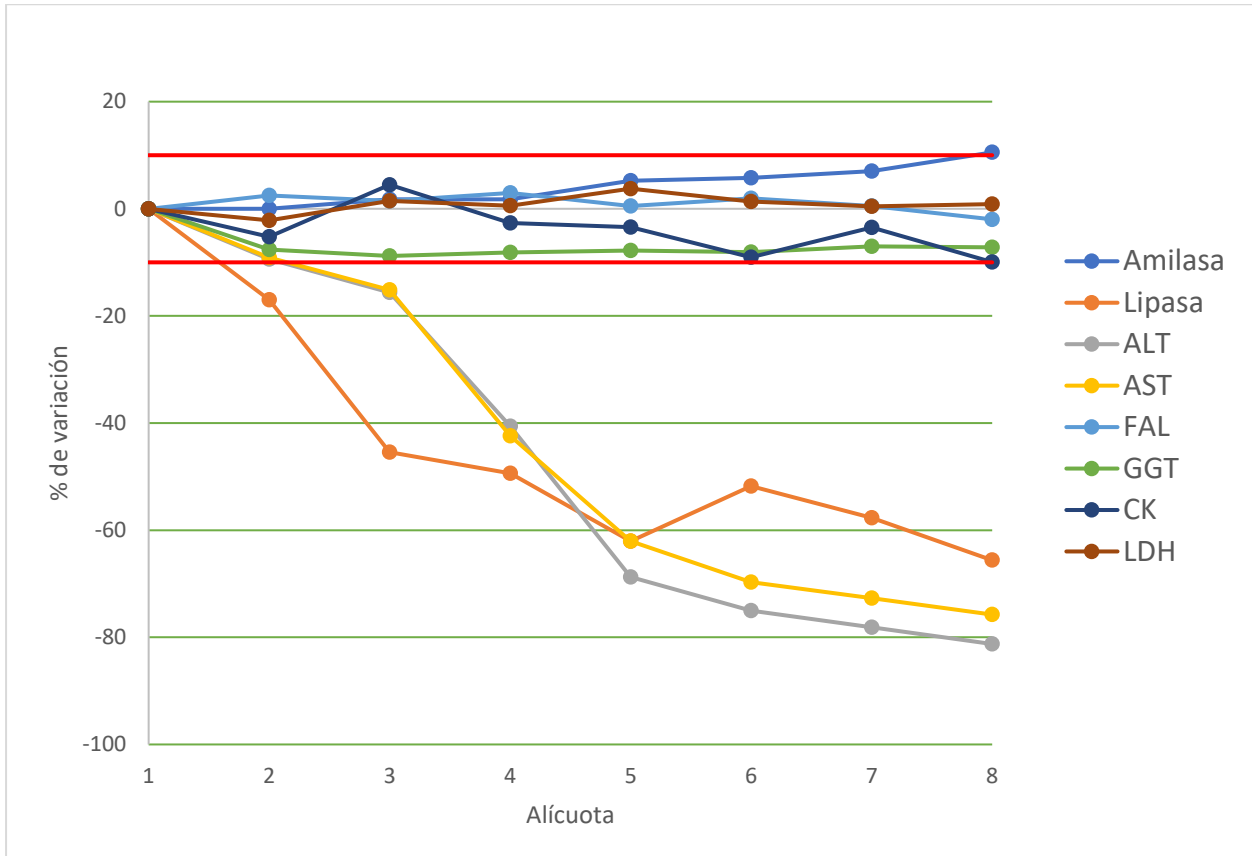


Figura 10. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de la enzima AST según los límites del cambio del valor de referencia



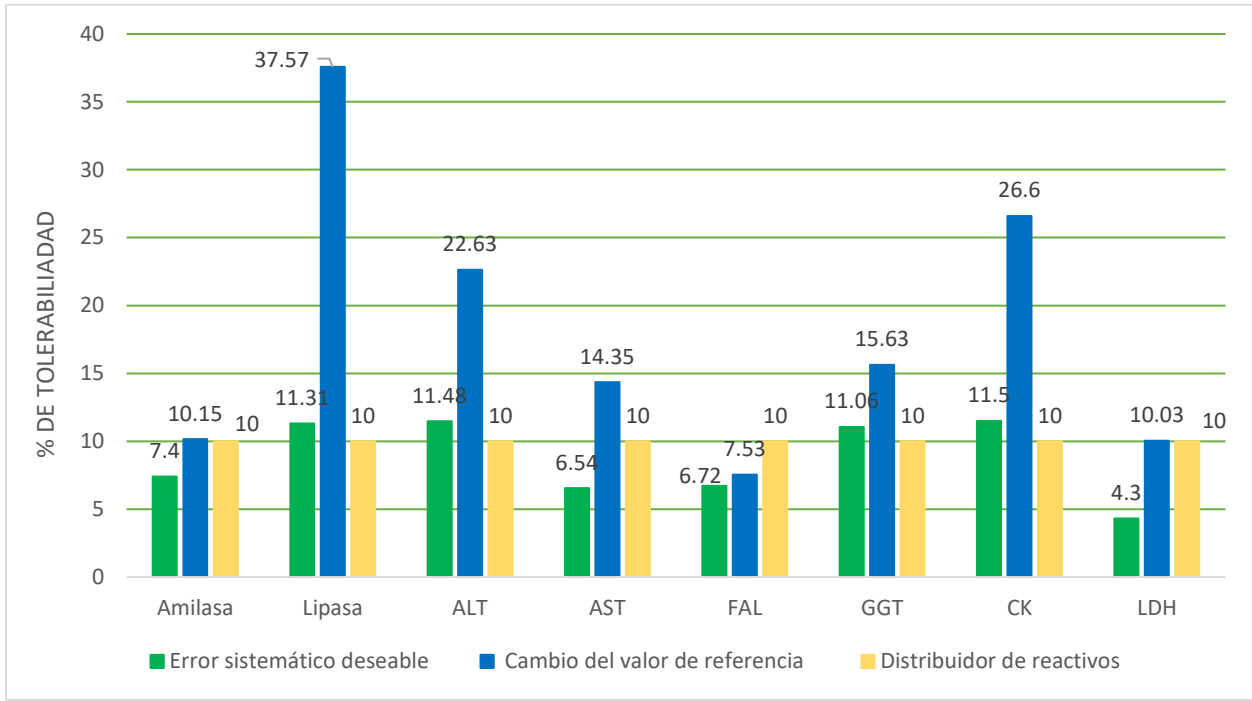
Cuando se utilizó el criterio del fabricante de los reactivos para valorar la interferencia, se puede observar que las mismas enzimas fueron afectadas por la turbidez del suero, hay que indicar que las interferencias para lipasa, ALT y AST presentaron sesgos negativos, es decir produjeron resultados falsamente disminuidos, mientras que la amilasa presentó un sesgo de dirección positiva.

Figura 11. Efecto del agregado de cantidades crecientes del interferente sobre la concentración original (porcentaje de cambio) de las enzimas de interés clínico según los límites del Distribuidor de reactivos.



Para comparar los diferentes valores de umbrales o límites de tolerabilidad para la interferencia por lipemia según los criterios establecidos por los distribuidores de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia, se presenta el siguiente gráfico, donde se puede apreciar claramente que el criterio del cambio del valor de referencia presentó umbrales mucho mayores que los demás criterios, por lo tanto, fue el criterio más permisible.

Figura 12. Comparación de los límites de tolerabilidad de los criterios del error sistemático deseable, cambio del valor de referencia y del distribuidor de reactivos.



De los resultados anteriores se puede apreciar que con los tres criterios utilizados se apreció interferencia significativa por turbidez para la amilasa, lipasa, ALT y AST, la diferencia radicó en la concentración mínima de triglicéridos o grado mínimo de turbidez que ocasiona dicha interferencia. El hecho que el criterio del cambio del valor de referencia presente umbrales de tolerabilidad más amplios, se constituyó como el criterio más permisible, por lo tanto, se observó interferencias significativas en las alícuotas con mayor cantidad del interferente.

4.1.3 Discusión de resultados.

En el presente estudio se evaluó la interferencia por turbidez en la medición de enzimas de interés clínico en una plataformas analíticas basadas en la tecnología de química líquida, para lo cual a partir de un pool de sueros se preparó siete alícuotas al que se le agregó cantidades crecientes de una emulsión lipídica para imitar muestras turbias y una alícuota sin el agregado del interferente que sirvió como control para calcular la desviación porcentual de la concentración de las magnitudes estudiadas, además se estableció límites de aceptabilidad con la intención de evidenciar si las desviaciones eran suficientes para considerar interferencia clínicamente relevante, para lo cual se empleó los criterios de los proveedores de reactivos, del error sistemático deseable y del valor de cambio de referencia.

4 de 8 enzimas que fueron considerados en el estudio presentaron interferencia clínicamente significativa estos constituyentes fueron amilasa, aspartato amino transferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT) y lipasa. Hay que hacer notar que la enzima amilasa solo fue afectado en la última alícuota con contenido de triglicéridos de 1950 mg/dL. Resultados que fueron similares a los estudios de Saldaña, que utilizo el criterio de error sistemático deseable y del criterio del fabricante de los reactivos (11).

Es importante resaltar que los rangos o umbrales de tolerabilidad para la interferencia por turbidez fue diferente según el criterio que se utilizó. El criterio del cambio del valor de referencia presentó umbrales más amplios lo que se traduce en considerar a este criterio como el más tolerable frente a este tipo de interferente. Lo mismo evidencio Knezevic et al. cuando realizó su estudio para evaluar la influencia de la hemólisis y la lipemia en 31 analitos de química clínica de rutina, analizadas en una plataforma de Roche cobas® c701 (8).

Los criterios utilizados en este estudio consideran dentro de sus procesos para determinar los umbrales de tolerabilidad. el valor de la variabilidad biológica de cada constituyente bioquímico, a excepción del criterio que utilizan los fabricantes de reactivos para validar sus métodos, este criterio consideran indistintamente un valor de 10% como umbral para todos los constituyentes sin considerar las características analíticas o biológicas de cada analito, es sabido que no todos los constituyentes presentan la misma variación biológica y rendimiento analítico, por lo tanto algunos autores consideran injustificable utilizar este criterio que utiliza el valor del 10% como sesgo admisible para los ensayos de interferencia (7,12).

Las enzimas que más se afectaron por la presencia de turbidez en las muestras presentaron sesgos significativos con dirección negativa de -65,61%, -75,76% y 81,25% para las enzimas lipasa, ALT y AST respectivamente, sin embargo, es importante mencionar el trabajo de Zheng y colaboradores, que realizaron una investigación para determinar la interferencia por lipemia en la determinación de las enzimas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa utilizando muestras turbias con lípidos endógenos y muestras cuya turbidez fue inducida con emulsiones lipídicas comerciales como el "Intralipid", los resultados evidenciaron que cuando se utilizó lípidos endógenos obtenidos de los propios pacientes el efecto de la interferencia fue mucho menor a que cuando se utilizó las soluciones parenterales, por lo cual los autores de la investigación recomiendan realizar el ensayo de interferencia por lipemia utilizando lípidos endógenos, hay que indicar que los distribuidores o fabricantes de reactivos utilizan soluciones lipídicas parenterales para validar sus métodos, en la presente investigación también se utilizó estas soluciones parenterales para imitar muestras turbias, lo cual se puede constituir como una limitación del trabajo, además se puede recomendar que el estudio se amplie utilizando lípidos endógenos (10).

Cuando se comparó nuestro estudio con otros estudios los resultaron variaron mucho debido a los diferentes criterios que se utilizan, diferentes metodologías y autoanalizadores utilizados, por lo que diversos autores, recomiendan implementar protocolos, criterios de tolerabilidad y notificación de las interferencias que permitan el análisis e interpretación de datos agrupados (8,9,11,36).

Con respecto al proceder cuando se encuentra una muestra turbia por lípidos en el trabajo diario del laboratorio, estudios como el de Soh y colaboradores, recomiendan extraer de los lípidos por ultracentrifugación, sin embargo, es una técnica que no está disponible en la mayoría de los laboratorios clínicos, por lo tanto, la segunda alternativa sería la dilución de la muestra teniendo en cuenta el límite de medición del constituyente a medir para no sobrepasar este rango de medición (3).

Según los resultados del estudio y de numerosas investigaciones evidencian que los ensayos para valorar la interferencia por turbidez proporcionan resultados discordantes entre laboratorios, inclusive entre laboratorio que utilizan metodologías idénticas o muy semejantes, lo que apunta a recomendar que cada laboratorio investigue el efecto de la turbidez utilizando sus propias metodología e instrumentos, por lo que los resultados hallados en el presente estudio no pueden ser generalizado a otros laboratorios (12,13,14).

Los resultados evidenciaron que la mitad de enzimas consideradas en el estudio se vieron afectadas significativamente por la lipemia. Lo cual se constituye como una importante fuente de error, los laboratorios deben de ser juiciosos con respecto al efecto que causa la lipemia en estas magnitudes bioquímicas. Además de estandarizar los procesos para detectarla con el objetivo de disminuir de errores y mejorar la calidad de los reportes del laboratorio (15,36).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

De acuerdo a los resultados del estudio se concluye:

El efecto o interferencia que produce la turbidez en las muestras séricas por lipemia en la determinación de la actividad de las enzimas, amilasa, lipasa, AST y ALT fueron clínicamente significativas, en el caso de las enzimas, FAL, GGT, CK y LDH el efecto no fue significativo.

La desviación porcentual o sesgo del valor de la actividad enzimática para las enzimas amilasa, lipasa, AST y ALT fueron superiores a los límites de tolerabilidad establecidos por los tres criterios utilizados en el estudio, de los proveedores de reactivos, del error sistemático deseable y del error máximo admisible, mientras que el sesgo de las actividades de las enzimas FAL, GGT, CK y LDH no superaron dichos umbrales, cuando las muestras séricas fueron sometidas a cantidades crecientes del interferente

Los límites o umbrales de tolerabilidad para la interferencia por lipemia establecidos por los criterios de los distribuidores de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia, presentaron límites diferentes, observándose que dichos umbrales fueron más amplios para el criterio del cambio del valor de referencia lo que se traduce que mencionado criterio presenta una mayor tolerabilidad para este tipo de interferencia.

El hecho que se presente diferentes valores de los límites de tolerabilidad cuando se emplea diferentes criterios para valorar interferencias significativas para lipemia originó que la cantidad mínima de interferente que ocasiona sesgos significativos fueran distintos, el cual depende del criterio de aceptabilidad utilizado.

5.2. Recomendaciones

De acuerdo a los resultados del estudio y de los antecedentes de la investigación, se recomienda que cada laboratorio realice el ensayo para valorar la interferencia por turbidez o lipemia, empleando sus propios métodos equipos y reactivos.

Algunos constituyentes bioquímicos son afectados de manera diferente por los interferentes de acuerdo a la cantidad que se presente en la muestra donde se realiza el ensayo, por lo tanto, se recomienda ampliar el estudio de interferencia por lipemia para concentraciones bajas, medias y altas del analito que se desea estudiar.

Los resultados del estudio evidencio diferentes limites o umbrales de tolerabilidad para este tipo de interferencia, lo cual origino que algunos criterios sean más tolerables que otros, además dichos límites están basados en distintos fundamentos, por ejemplo, el criterio del distribuidor de reactivos emplea un valor arbitrario del 10% sin considerar las características analíticas o de variabilidad biológica de los constituyentes estudiados, todo ello conlleva a que los resultados de los ensayos de interferencia sea muy desigual, por lo tanto se recomienda que los ensayos y los límites establecidos para este tipo de interferencia se armonicen para que los resultados de los laboratorios sean comparables.

Debido a que los resultados para valorar interferencia difieren según se usen soluciones parenterales lipídicas o lípidos endógenos, se recomienda ampliar el estudio utilizando los propios lípidos extraídos de las muestras de pacientes.

REFERENCIAS

1. López Martínez RM, Rigo Bonnin R, Andrés Otero MJ, Canalias Reverter F, Cano Corres R, Esteve Poblador S, et al. Procedimiento para el estudio de interferencias exógenas en la medición de magnitudes biológicas. Documento técnico (2017). Rev Lab Clínico. julio de 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 Feb 12;2020:9857636. doi: 10.1155/2020/9857636.
5. Gómez Rioja R, Alsina Kirchner MJ, Álvarez Funes V, Barba Meseguer N, Cortés Rius M, Llopis Díaz MA, et al. Hemólisis en las muestras para diagnóstico. Rev Lab Clínico. octubre de 2009;2(4):185-95. doi: : 10.1016/j.labcli.2009.08.002
6. 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 May 2(2), 70-76. doi: 1020960/revnedlab.00065
7. 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*. 2023 Apr 18;34(1):27-41.
 8. Knezevic CE, Ness MA, Tsang PHT, Tenney BJ, Marzinke MA. Establishing hemolysis and lipemia acceptance thresholds for clinical chemistry tests. *Clin Chim Acta*. 2020 Nov;510:459-465. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.004.
 9. Fernández Prendes C, Castro M, Sánchez Navarro L, Rapún Mas L, Morales Indiano C, Arrobas Velilla T. Handling of lipemic samples in the clinical laboratory. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*. 2023. <https://doi.org/10.1515/almed-2023-0003>
 10. 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 Jul 1;5(4):817-819. doi: 10.1093/jalm/jfaa025.
 11. Saldaña Orejón 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*. Jun 2016;77(2):147. doi: <https://doi.org/10.15381/anales.v77i2.11820>.
 12. Nikolac N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014 Feb 15;24(1):57-67. doi: 10.11613/BM.2014.008.

- 13.** 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 Sep;59(5):324-329. doi: 10.1177/00045632221098628.
- 14.** 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 Sep; 520:63-66. doi: 10.1016/j.cca.2021.05.032.
- 15.** 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® EXLTM. *Rev Lab Clínico.* octubre de 2016;9(4):166-72.
- 16.** Bishop, M. L., Fody, E. P., & Schoeff, L. E. *Clinical Chemistry: Techniques, Principles, and Correlations.*, 8a edition. The Netherlands: Wolters Kluwer, 2018.
- 17.** 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 Apr 25;56(5):718-727. doi: 10.1515/cclm-2017-1104.
- 18.** Ricós C, García Lario JV, Álvarez V, Cava F, Doménech MV, Hernández A, et al. Biological variation database. The 2014 update. [Consultado 15/2/2023]. Disponible en: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>.

19. 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*. 28 de marzo de 2022;60(4):505-17.
20. Hernández-Sampieri, R. & Mendoza, C. *Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta*; 2018.
21. Celentano, David D., Scd Mhs, and Moyses Szklo. *Gordis Epidemiología*. Elsevier, 2019.
22. Pallás, Josep María Argimón, and Josep Jiménez Villa. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. Elsevier Health Sciences, 2019.
23. Supo, José. "Metodología de la investigación científica." Cuarta edición Arequipa, Perú, 2020.
24. Ávila, Ana J. Monjarás, et al. "Diseños de investigación." *Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo* 8.15 (2019): 119-122.
25. 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. Documento técnico*, Barcelona: SEQC; 2013.
26. Lippi, G., Cadamuro, J., von Meyer, A., & Simundic, A. M. Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; 2018, 56(5), 718-727.

- 27.** Hernández, A. González, ed. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. Elsevier Health Sciences, 2019.
- 28.** Rifai, Nader. Tietz Fundamentos de Química Clínica y Diagnóstico Molecular 8 E; Edición del sur de Asia; e-libro . Elsevier India, 2019.
- 29.** Smoflipid 20% Aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva, aceite de pescado. Disponible en:

https://www.fresenius-kabi.com/ar/documents/SMOFLIPID_M093094_00AR.pdf.

Consultado el 9 de febrero 2023.
- 30.** Regis M, Postma TA, van den Heuvel ER. A note on the calculation of reference change values for two consecutive normally distributed laboratory results. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2017 Dec 15;171:102-111. doi: 10.1016/j.chemolab.2017.10.008
- 31.** Monneret D, Mestari F, Atlan G, Corlouer C, Ramani Z, Jaffre J, Dever S, Fressart V, Alkouri R, Lamari F, Devilliers C, Imbert-Bismut F, Bonnefont-Rousselot D. 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 Apr;75(2):162-9. doi: 10.3109/00365513.2014.993691.
- 32.** Devlin, Thomas M. Bioquímica con aplicaciones clínicas (Obra completa): Libro de texto con aplicaciones clínicas. Reverté, 2019.
- 33.** Murphy, Michael, Rajeev Srivastava, and Kevin Deans, eds. Bioquímica Clínica. Texto Y Atlas En Color. Elsevier, 2020.

34. Baynes, John W., and Marek H. Dominiczak. *Bioquímica médica*. Elsevier, 2019.
35. González, Miguel Ángel Martínez, et al., eds. *Bioestadística amigable*. Elsevier, 2020.
36. 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>

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

“INTERFERENCIA POR TURBIDEZ (LIPEMIA) EN LA DETERMINACIÓN DE ENZIMAS DE INTERÉS CLÍNICO, LIMA - 2023”

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN	VARIABLES DE ESTUDIO	DIMENSIONES Y ESCALAS	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	METODOLOGÍA
<p>Problema General:</p> <p>¿Cuál es el efecto o interferencia que produce la turbidez de las muestras séricas por lipemia en la valoración de enzimas de interés clínico?</p>	<p>Objetivo General:</p> <p>Valorar el efecto o interferencia que produce la turbidez de las muestras séricas por lipemia en la valoración de enzimas de interés clínico.</p>	<p>Interferencia por lipemia (turbidez) en la determinación de enzimas de interés clínico</p>			<p>Diseño de Estudio:</p> <p>pre-experimental con pre y posprueba con un solo grupo.</p> <p>Población:</p> <p>La población del estudio estará conformada por sueros sanguíneos ya procesadas en el laboratorio ROALAB</p> <p>Muestra:</p> <p>Pool de sueros. Para la presente investigación el muestreo utilizado será intencional o por conveniencia.</p> <p>Análisis de datos:</p> <p>Para el análisis estadístico se empleará el software estadístico SPSS versión 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU), considerando significativo un valor de $p < 0,05$.</p> <p>Para establecer si las diferencias son significativas entre los valores de la concentración o actividad enzimática y de porcentajes de cambio entre el alícuota control y las alícuotas con cantidades crecientes del interferente, se dispondrá del test estadístico de</p>
<p>Problemas específicos:</p> <p>¿Qué desviación porcentual de la actividad de enzimas de interés clínico se produce cuando las muestras séricas son sometidas a cantidades crecientes de interferente?</p> <p>¿Cuáles son los límites o umbrales de tolerabilidad para la interferencia por turbidez por lipemia en la medición de la actividad de enzimas de interés clínico, establecidos por los criterios del distribuidor de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia?</p>	<p>Objetivos específicos:</p> <p>Determinar la desviación porcentual de la actividad de enzimas de interés clínico cuando las muestras séricas son sometidas a cantidades crecientes de interferente.</p> <p>Determinar los límites o umbrales de tolerabilidad para la interferencia por turbidez por lipemia en la medición de la actividad de enzimas de interés clínico, establecidos por los criterios del distribuidor de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia.</p>		<p>Interferencia clínicamente no significativa</p> <p>Interferencia clínicamente significativa</p> <p>Escala: De razón</p>	<p>analizador Emperor® modelo 168</p>	

<p>¿A partir de que concentración del interferente se supera los límites o umbrales de tolerabilidad para la interferencia por turbidez por lipemia en la medición de la actividad de enzimas de interés clínico, establecidos por los criterios de los distribuidores de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia?</p>	<p>Determinar la concentración mínima del interferente que causa interferencia significativa en la medición de la actividad de enzimas de interés clínico cuando se utilizan los criterios del distribuidor de reactivos, del error sistemático deseable y del cambio del valor de referencia.</p>				<p>rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas.</p> <p>Para la visualización del grado de desviación o porcentaje de cambio de la medición de las enzimas de interés clínico, se elaborarán interferogramas para lo cual se considerará en las abscisas la concentración del interferente y en la ordenada el porcentaje de cambio.</p> <p>Para considerar una interferencia significativa los umbrales o límites de aceptación se utilizarán tres criterios metrologógicos: el criterio del distribuidor de reactivos, del error sistemático deseable y del valor de cambio de referencia.</p>
---	--	--	--	--	---

Anexo 2: Instrumentos

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Enzima	Alícuota 1 sin interferente	Alícuota 2	Alícuota 3	Alícuota 4	Alícuota 5	Alícuota 6	Alícuota 7
FAL	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:
	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:
	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:
% CAMBIO							
GGT	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:
	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:
	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:
% CAMBIO							
LDH	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:
	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:
	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:
% CAMBIO							
CK	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:
	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:
	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:
% CAMBIO							
ALT	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:
	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:
	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:
% CAMBIO							
AST	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:
	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:
	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:
% CAMBIO							
AMY	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:
	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:
	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:
% CAMBIO							
LIP	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:	D1:
	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:	D2:
	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:	PROM:
% CAMBIO							

Anexo 3: Especificaciones de validación del instrumento físico: analizador semiautomático

ANALIZADOR BIOQUÍMICO - EMP-168

ANALIZADOR BIOQUÍMICO SEMIAUTOMATIZADO C/ PANTALLA TÁCTIL

MARCA: EMP
MODELO: EMP-168
PROCEDENCIA: ITALIA
GARANTÍA: 2 AÑOS

CARACTERÍSTICAS:

El diseño profesional asegura su adecuada operación y medida exacta.
El interfaz amigoso de la comunicación basado en la pantalla táctil con teclado externo y mouse.
Posee la impresora térmica incorporada y la impresora externa basadas en el USB.
Los métodos de la medida incluyen el: Punto Final, 2 Puntos, Cinético, nephelometría y multiestándares.
El método de calibración es lineal, no lineal incluyendo el gráfico del multi QC, Cálculo de los parámetros de QC, nivel dual QC y alarma de alarma.
Test de auto-encendido y función de alarma.
Curva de absorción en el tiempo de corrido de las muestras (tiempo real).
Fuente de luz prolongado y filtro para la protección inteligente de la fuente de luz.
Interfase con la PC por RS232 o Ethernet.(opcional).



ESPECIFICACIONES TECNICAS

Filtro :340, 405, 505, 546, 578, 620, 670nm. Un filtro mas opcional.
Ambiente de Trabajo: Presion Atmosferica: 86 Kpa - 206 Kpa.
Exactitud de Longitud de Onda: ± 1 nm
Control de Temperatura: Normal 25, 30, 37° $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$
Fuentes de luz : Lampara Halógena de 6V/10W.
Resolución : 0.001Abs.
Rango Fotométrico : 0.000~3.000Abs.
Estabilidad de Absorbancia: Cambio de < 0.005 Abs por hora.
Repetibilidad : $\text{CV} \leq 0.5\%$.
Carry over : $\leq 1\%$.
Linealidad : $R \geq 0.999$.
Celda de flujo : 32ul Con control de temperatura peltier.
(25°C, 30°C, 37°C)
Memoria : 200 Programas de prueba y más de 100.000 resultados.
Pantalla : Pantalla Touchscreen de 7" TFT color.
Impresora : Impresora térmica incorporada.
Comunicación de Datos: RS-232, Tarjeta SD, USB port, Ethernet port.
Fuerte Alimentación : AC 100~250V, 50/60Hz.
Dimensión (mm) : 420(L) x 310(W) x 152(H).
Peso : 7 Kg.



Anexo 4: Constancia de consentimiento para la recolección de datos.



“Año de la unidad la paz y el desarrollo”

Lima ,20 de Julio del 2023

Srta. Alicia Helguera Carrasco

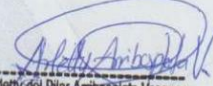
Presente. –

ASUNTO: CARTA DE PERMISO PARA REALIZAR EL TRABAJO DE INVESTIGACION DENTRO DE LAS INSTALACIONES DEL LABORATORIO CLINICO ROALAB

Tengo el agrado de dirigirme a usted, para comunicarle que luego de haber revisado el Plan de Tesis titulado “INTERFERENCIA POR TURBIDEZ (LIPEMIA) EN LA DETERMINACIÓN DE ENZIMAS DE INTERÉS CLÍNICO” el mismo que fue formulado tomando en cuenta los contenidos mínimos exigidos por Reglamento interno de la empresa dedicado a la investigación y docencia; por este motivo emito el compromiso de “LABORATORIO CLINICO ROALAB” con el asesoramiento respectivo y el manejo de la información sensible para la realización de su trabajo de investigación.

Agradeciendo la atención, aprovecho la oportunidad para reiterarle mis consideraciones distinguidas.

Atentamente.


Arletty del Pilar Ambaspata Vasquez
Roalab Laboratorio Clínico E.I.R.L.
Gerente General

Av. Lima N° 1092 2do. piso José Gálvez - Villa Maria del Triunfo
Telf.: 293-3860 / URGENCIAS: RPC 963354912 / RPC: 989796288
E-mail: laboratorioroalab@hotmail.com

Anexo 5: Especificaciones Aprobación del Comité de Ética



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN

CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Lima, 26 de junio de 2023

Investigador(a)
Alicia Helguera Carrasco
Exp. N°: 0673-2023

De mi consideración:

Es grato expresarle mi cordial saludo y a la vez informarle que el Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener (CIEI-UPNW) evaluó y APROBÓ los siguientes documentos:

- Protocolo titulado: “INTERFERENCIA POR TURBIDEZ (LIPEMIA) EN LA DETERMINACION DE ENZIMAS DE INTERES CLINICO, LIMA 2023” Versión 01 con fecha 30/05/2023.
- Formulario de Consentimiento Informado Versión 01 con fecha 30/05/2023.

El cual tiene como investigador principal al Sr(a) Alicia Helguera Carrasco y a los investigadores colaboradores (no aplica)

La APROBACIÓN comprende el cumplimiento de las buenas prácticas éticas, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo de investigación y la confidencialidad de los datos, entre otros.

El investigador deberá considerar los siguientes puntos detallados a continuación:

1. La vigencia de la aprobación es de dos años (24 meses) a partir de la emisión de este documento.
2. El Informe de Avances se presentará cada 6 meses, y el informe final una vez concluido el estudio.
3. Toda enmienda o adenda se deberá presentar al CIEI-UPNW y no podrá implementarse sin la debida aprobación.
4. Si aplica, la Renovación de aprobación del proyecto de investigación deberá iniciarse treinta (30) días antes de la fecha de vencimiento, con su respectivo informe de avance.

Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines pertinentes.

Atentamente,

Yenny Marisol Bellido Fuente
Presidenta del CIEI- UPNW



Avenida República de Chile N°432. Jesús María
Universidad Privada Norbert Wiener
Teléfono: 706-5555 anexo 3290 Cel. 981-000-698
Correo: comite.etica@unwieneredu.pe

Anexo 6: Reporte de similitud (Turnitin)

Reporte de similitud

NOMBRE DEL TRABAJO

Interferencia por turbidez (lipemia) en la determinación de enzimas de interés clínico

AUTOR

ALICIA HELGUERA CARRASCO

RECUENTO DE PALABRAS

12641 Words

RECUENTO DE CARACTERES

71902 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

69 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

2.3MB

FECHA DE ENTREGA

Jan 9, 2024 7:24 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jan 9, 2024 7:25 PM GMT-5

● 11% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base

- 11% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de trabajos entregados
- 5% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Cross

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Bloques de texto excluidos manualmente
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)

● 11% Overall Similarity

Top sources found in the following databases:

- 11% Internet database
- 6% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database
- 2% Submitted Works database

TOP SOURCES

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

1	repositorio.uwiener.edu.pe Internet	4%
2	revistabioanalisis.com Internet	4%
3	1library.co Internet	<1%
4	revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe Internet	<1%
5	degruyter.com Internet	<1%
6	docplayer.es Internet	<1%
7	coursehero.com Internet	<1%
8	repositorio.espam.edu.ec Internet	<1%