

**“INTERFERENCIAS METODOLÓGICAS Y
FARMACOLÓGICAS EN EL DOSAJE HORMONAL:
IMPLICANCIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y
ESTRATEGIAS PARA SU MINIMIZACIÓN”**

Carrera: Especialidad en Bioquímica Clínica,
Área Endocrinología

Alumna: Bqca. Krzyminski F. Gabriela

Directora: Bqca. Esp. Cristina Beatriz Aguirre

Año 2025

“Este trabajo está pensado como una herramienta práctica para bioquímicos, endocrinólogos, especialistas y clínicos que, día a día, buscan respuestas confiables en la compleja interpretación del dosaje hormonal. Que este manual sea una guía clara para comprender, detectar y minimizar las interferencias metodológicas y farmacológicas, fortaleciendo así la práctica clínica y el cuidado del paciente.”





Con profundo agradecimiento:




- A **Vicente**, mi mayor inspiración y motor de cada esfuerzo.
- A **Ulises**, mi compañero de vida y sostén incondicional.
- A **mi familia**, por siempre acompañarme en cada paso.
- A **Dios**, por la fuerza y la fe en este camino.
- A **Cristina**, mi directora, por su guía y confianza.

“A todos quienes me acompañaron, este logro también les pertenece.”

Contenido

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Marco teórico	5
Inmunoensayos: Principio Básico de Funcionamiento	5
Clasificación de Inmunoensayos	5
Otros Tipos de Inmunoensayos	7
Evolución Histórica de las Técnicas de Dosaje Hormonal	7
Relevancia Clínica de las Interferencias	9
OBJETIVOS	11
Objetivo General.....	11
Objetivos Específicos	11
METODOLOGÍA.....	12
Sección 1 	13
INTERFERENCIAS METODOLÓGICAS 	14
1. DEL SISTEMA DE MEDICIÓN: Anticuerpos Interferentes.....	14
2. DEL SISTEMA DE DETECCIÓN.....	18
3. EFECTO GANCHO (Hook Effect o Prozone Effect)	23
4. REACTIVIDAD CRUZADA	24
INTERFERENCIAS FARMACOLÓGICAS 	25
1.FÁRMACOS Y SUSTANCIAS EXÓGENAS	25
2. MODIFICACIÓN DE PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS	40
3. INDUCCIÓN DE ANTICUERPOS POR TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS	41
4. INTERFERENCIAS ENZIMÁTICAS	42
INTERFERENCIAS POR FORMACIÓN DE MACROMOLÉCULAS	43
Sección 2 	45
INTERFERENCIAS CLASIFICADAS SEGÚN EL EJE HORMONAL IMPLICADO	45
ESTRATEGIAS ESPECÍFICAS PARA CASOS PARTICULARES	45
1. Interferencias en Hormonas Tiroideas.....	46

TIROGLOBULINA	46
TSH	47
T3 y T4	48
2. Interferencias en Hormonas del Eje Adrenal:	48
Cortisol	48
3. Interferencias en Hormonas del Eje Gonadal	49
Gonadotropinas: LH Y FSH	49
Estradiol	50
Testosterona	50
4. Interferencias en hCG:	51
5. Interferencias en Hormonas de Crecimiento y Metabólicas	51
Hormona de Crecimiento	51
Insulina	51
5. Interferencias en el eje de Prolactina	52
6. Interferencias en el Dosaje de Hormona paratiroidea	53
Sección 3 	54
ESTRATEGIAS GENERALES PARA EL MANEJO DE INTERFERENCIAS	54
A partir de la evidencia recopilada y las consideraciones expuestas, se presenta el siguiente algoritmo de elaboración propia como propuesta para el abordaje sistemático de interferencias en inmunoensayos:	54
Sección 4 	56
Sección 4 	57
TABLAS DE INTERFERENCIAS POR HORMONA	57
ESTRATEGIAS DE ACCION ANTE LA SOSPECHA DE INTERFERENCIAS PARA CADA CASO	57
1. HORMONAS TIROIDEAS	57
2. HORMONAS ADRENALES	60
3. HORMONAS EJE GONADAL	60
4. HCG	63
5. GH	64
6. INSULINA	64
7. PROLACTINA	65
8. PTH	66
Discusión	68
Conclusiones	69
Referencias Bibliográficas	70

INTRODUCCIÓN

La determinación precisa de los niveles hormonales en sangre constituye un pilar fundamental para el diagnóstico y seguimiento de múltiples enfermedades endocrinas. Sin embargo, los métodos analíticos empleados, especialmente los inmunoensayos, pueden verse comprometidos por diversas interferencias que distorsionan los resultados obtenidos, afectando la validez clínica de los mismos (Alfayate & Mauri, 2008). Estas interferencias se pueden presentar hasta en un 50 % de los casos de laboratorio, y representan un problema subestimado en la práctica clínica, a pesar de tener implicancias significativas que pueden derivar en diagnósticos erróneos, tratamientos inapropiados y, consecuentemente, en un aumento de los costos sanitarios y riesgos para el paciente (Ferreira Ocampo et al., 2024).

Las interferencias en el dosaje hormonal pueden clasificarse en dos categorías principales: metodológicas y farmacológicas, ambas con implicaciones importantes en la práctica médica diaria (Ferreira Ocampo et al., 2024). Entre las interferencias metodológicas más comunes se encuentran los anticuerpos heterófilos, los autoanticuerpos, la reactividad cruzada y el efecto gancho. Por su parte, las interferencias farmacológicas surgen del uso de medicamentos que modifican los niveles hormonales circulantes o interfieren con el sistema de detección del inmunoensayo.

En el laboratorio clínico, los inmunoensayos son herramientas esenciales para dosar diversas moléculas (Lauro et al., 2020), especialmente para la cuantificación de hormonas presentes en bajas concentraciones séricas (Montes Barqueros, 2018). A pesar de los avances continuos en el diseño y las características analíticas de estos ensayos, los mismos son susceptibles a interferencias analíticas (Alfayate & Mauri, 2008; López Morante & Tovar Zapico, 2019). Tate y Ward (2020) destacan que estas interferencias pueden no ser detectadas automáticamente por los analizadores modernos, lo que subraya la necesidad de mantener una vigilancia activa sobre posibles factores interferentes.

Las interferencias en los inmunoensayos hormonales pueden clasificarse según su origen o su mecanismo de acción (Ghazal et al., 2022). Las mismas son fenómenos complejos que alteran la interacción específica entre el analito, los anticuerpos del ensayo y el sistema de detección, produciendo una señal que no refleja la concentración real de la hormona.

La presencia de interferencias puede comprometer la exactitud de los resultados y, consecuentemente, la toma de decisiones clínicas (Alfayate & Mauri, n.d.). Se conocen actualmente diversas sustancias interferentes que pueden comprometer la precisión de los resultados, lo que representa un desafío constante para la medicina de laboratorio (Ghazal et al., 2022).

Es crucial para el bioquímico conocer e identificar estas interferencias para interpretar de manera correcta un resultado y brindar un asesoramiento adecuado en el campo médico (Lauro et al., 2020). La comprensión de los mecanismos de interferencia y el dominio de los procedimientos para su eliminación son esenciales para limitar estos errores de manejo.

La obtención de resultados de laboratorio fiables comienza en la etapa de recogida de muestras. Deben respetarse las condiciones preanalíticas, como: tipo de tubo (con o sin gel separador o con anticoagulante), tipo de muestra (suero o plasma), tipo de anticoagulante para plasma (EDTA, heparina, citrato), hora de recogida (influenciada por el ritmo circadiano de algunas

hormonas o por los cambios en el ciclo menstrual), conservación (temperatura de almacenamiento y transporte), interferencias comunes como hemólisis, bilirrubina o lipemia que pueden interferir con los inmunoensayos, dependiendo del diseño y del sistema de detección de señales (Caruso, Bovo y Guidi, 2020; Long, Nguyen y Stevermer, 2015; Ghazal et al., 2022).

Marco teórico

Para poder realizar una interpretación adecuada del rol que cumplen las interferencias en los ensayos hormonales, es muy importante primero conocer y entender que son, como están compuestos y cómo funcionan los inmunoensayos que se utilizan para tal fin en la práctica clínica.

La endocrinología clínica está estrechamente ligada a la medicina de laboratorio, ya que la cuantificación hormonal es fundamental para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los trastornos endocrinos (Ghazal et al., 2022). Los inmunoensayos representan una herramienta esencial en el diagnóstico clínico moderno, especialmente para la cuantificación de hormonas presentes en bajas concentraciones séricas.

Inmunoensayos: Principio Básico de Funcionamiento

El principio fundamental de un inmunoensayo se basa en la formación de un complejo específico entre un anticuerpo y su antígeno correspondiente (Cox et al., 2019). Aunque la interacción primaria antígeno-anticuerpo no es visible directamente, existen distintos métodos que permiten visualizarla.

La estrategia consiste en "marcar" al anticuerpo o al antígeno mediante la unión covalente (conjugación) de determinadas moléculas, tales como fluorocromos, isótopos radiactivos, enzimas y nanopartículas coloreadas, para hacer visible esa primera interacción. Dependiendo del marcador que se utilice, la técnica inmunológica recibe un nombre específico y utiliza un sistema de detección diferente (Montes Barqueros, 2018).

Clasificación de Inmunoensayos

Existen distintas clasificaciones empleadas para inmunoensayos, por ejemplo, si se clasifican según el tipo de marcador en: radioinmunoensayos (RIA), enzimoimmunoensayos (EIA/ELISA), fluoroinmunoensayos (FIA) e inmunoensayos quimioluminiscentes (CLIA), dependiendo de si el marcador es un radioisótopo, una enzima, una molécula fluorescente o una sustancia quimioluminiscente, respectivamente. Otro ejemplo sería clasificarlos según requieran separación de las fases sólida y líquida antes del análisis, en homogéneos o heterogéneos respectivamente. Aunque la más utilizada para la interpretación de las interferencias sería su clasificación en dos categorías según el método de reacción utilizado, en competitivos y no competitivos.

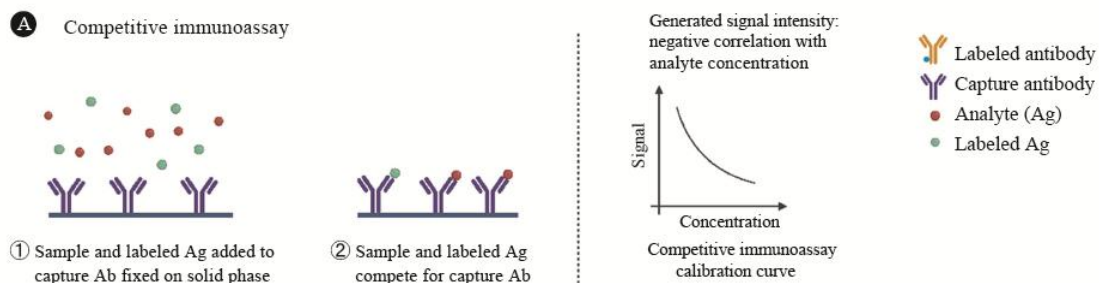
1. Inmunoensayos Competitivos (Anticuerpos Limitantes)

En estos ensayos, el analito (antígeno) compite con un antígeno marcado con señal (patrón o trazador) por cantidades limitadas de anticuerpos (Ghazal et al., 2022). Como explica Montes Barqueros (2018), cuanto mayor sea la cantidad de antígeno presente en la muestra, menor cantidad de antígeno marcado se unirá al anticuerpo de captura; estableciéndose una correlación inversamente proporcional entre la concentración del antígeno de la muestra y la señal emitida (figura 1).

Estos ensayos pueden realizarse de forma:

- **Simultánea** (la mayoría): donde tanto la muestra del paciente como el antígeno marcado se añaden simultáneamente
- **Secuencial**: donde el antígeno marcado se añade en un segundo paso después de permitir que la reacción anticuerpo-antígeno alcance el equilibrio (Ghazal et al., 2022)

Figura 1: Inmunoensayos competitivos



Fuente: Ghazal, K., Brabant, S., Prie, D., & Piketty, M. L. (2022). Hormone immunoassay interference: A 2021 update. *Annals of Laboratory Medicine*, 42(1), 3-23.

Los inmunoensayos competitivos son más adecuados para detectar moléculas más pequeñas, ya que solo un sitio antigénico será reconocido por un anticuerpo: hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) (totales o libres), esteroides, 25-hidroxi vitamina D (25(OH)D), anticuerpos para el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), anti-tiroperoxidasa (TPO) y anti-tiroglobulina (anti-Tg) (Ghazal et al., 2022).

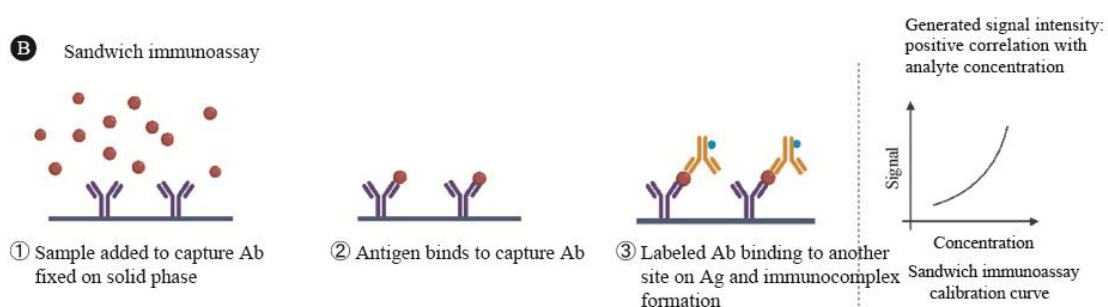
Con respecto a las ventajas, se puede decir que son obligatorios para moléculas pequeñas; y tienen las desventajas de ser Susceptibles a reacciones cruzadas con precursores o metabolitos del analito, interferencias de anticuerpos endógenos y biotina cuando se utiliza el complejo biotina-estreptavidina.

2. Inmunoensayos No Competitivos/Sándwich o "de Dos Sitios" (Exceso de Reactivo)

En los inmunoensayos no competitivos, el anticuerpo de captura se fija en una fase sólida, seguido de la adición del analito (en la muestra) y el anticuerpo marcado (trazador). Los dos anticuerpos reconocen diferentes epítopos en el analito. Los anticuerpos de captura y marcados pueden ser monoclonales, policlonales o ambos. Después de un paso de lavado, se produce la señal del trazador (Ghazal et al., 2022).

En contraste con los ensayos competitivos, los ensayos no competitivos establecen una "correlación directamente proporcional" donde "cuanto mayor sea la cantidad del antígeno presente en la muestra, más anticuerpos marcados se unirán a él" (Montes Barqueros, 2018) (figura 2).

Figura 2: Inmunoensayos no competitivos



Fuente: Ghazal, K., Brabant, S., Prie, D., & Piketty, M. L. (2022). Hormone immunoassay interference: A 2021 update. *Annals of Laboratory Medicine*, 42(1), 3-23.

Los Inmunoensayos tipo sándwich son adecuados para moléculas más grandes, como las hormonas polipeptídicas, hormonas pituitarias, hormona paratiroidea (PTH), calcitonina, tiroglobulina (Tg), insulina y péptido C, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), hormona antimülleriana (AMH) e inhibina.

Tienen como Ventajas: Mayor robustez (reactivos en exceso), mayor especificidad, límite de cuantificación más bajo, y como desventajas ser Propensos a interferencias por anticuerpos endógenos, biotina y efecto "hook" específico del formato sándwich (Ghazal et al., 2022).

Inmunoensayos Heterogéneos: Métodos de separación

La mayoría de los inmunoensayos hormonales son heterogéneos; por lo tanto, la elección de la metodología para la separación del complejo inmune es específica para cada fabricante de reactivos y cada analito. En ambos tipos de inmunoensayos, el anticuerpo de captura debe separarse de la mezcla de reacción al final de la reacción.

Esta separación se facilita mediante:

- Recubrimiento de fase sólida del anticuerpo de captura
- Uso de un anticuerpo biotinilado (o antígeno biotinilado), que será capturado por una fase sólida de estreptavidina
- Anticuerpo recubierto de fase sólida dirigido contra el anticuerpo de captura específico del analito (Ghazal et al., 2022)

Otros Tipos de Inmunoensayos

Inmunoensayo Tipo "Antígeno-Down"

En este formato, el antígeno es inmovilizado en la superficie sólida. La muestra, que contiene anticuerpos específicos (por ejemplo, IgE), se añade, y posteriormente se introduce un anticuerpo secundario marcado. La señal generada es directamente proporcional a la cantidad de anticuerpo en la muestra (Cox et al., 2019).

Inmunoensayo de un Solo Anticuerpo en Dos Placas

Se emplea cuando solo se dispone de un anticuerpo. Este se utiliza tanto para la captura como para la detección (biotinilado) y requiere una elución intermedia en dos placas. Aunque más complejo, este método permite la cuantificación de ciertos analitos en ausencia de pares de anticuerpos (Cox et al., 2019).

Tecnologías Multiplexadas

Permiten detectar múltiples analitos simultáneamente en un solo ensayo. Ejemplos incluyen:

- **Tecnología Luminex xMAP:** basada en microesferas codificadas
- **Meso Scale Discovery (MSD):** utiliza electroquimioluminiscencia

Estas plataformas son ideales para estudios de biomarcadores con volúmenes de muestra limitados y necesidades de alto rendimiento (Cox et al., 2019).

Evolución Histórica de las Técnicas de Dosaje Hormonal

Era Pre-RIA (Antes de 1960)

Hasta 1960, los métodos analíticos disponibles, principalmente colorimétricos, solo permitían medir concentraciones en el rango de gramos, miligramos y, en el mejor de los casos, microgramos.

Primera Generación: RIA - 1960

La introducción del RIA por Berson y Yalow en 1960 marcó un hito al posibilitar la medición de sustancias en concentraciones significativamente menores, como nanogramos, picogramos e

incluso fentogramos de forma rápida, sencilla y confiable (Díaz T., R. E., Véliz L., J., & Wohlk G., N., 2015).

Esta técnica se basa en la competencia entre una sustancia marcada radiactivamente y otra no marcada por la unión específica a un anticuerpo. El isótopo más utilizado para marcar hormonas era el ^{125}I . Durante la década de 1970, el RIA fue el método predominante para la mayoría de las determinaciones hormonales, ofreciendo una sensibilidad cien veces mayor que los métodos fisicoquímicos previos (Montes Barqueros, 2018; Alfayate & Mauri, 2008).

Segunda Generación: IRMA - 1980

La segunda generación de inmunoanálisis surgió en los años ochenta con la introducción de los análisis inmunométricos no competitivos, conocidos como IRMA, en la cual el anticuerpo es la sustancia marcada isotópicamente. Estos avances permitieron:

- Mayor sensibilidad
- Ampliación del intervalo de medición
- Reducción de los tiempos de incubación
- Incorporación de anticuerpos monoclonales, incrementando notablemente la especificidad de los ensayos (Alfayate & Mauri, 2008)

Tercera Generación: Marcadores No Isotópicos - Finales de 1980

La limitación del uso de isótopos radiactivos impulsó el desarrollo de marcadores no isotópicos a finales de los años ochenta, incluyendo enzimas, fluoróforos y quimioluminiscentes.

Ensayo por ELISA

Utiliza enzimas en vez de isótopos como elementos marcadores.

Ensayo por Quimioluminiscencia

Basado en un fenómeno en el cual una reacción química exotérmica produce una especie electrónicamente excitada. Esta especie excitada, al regresar a su estado fundamental, emite fotones, traducéndose en una reacción química que emite luz (Hernández Chávez et al., s.f.), midiendo posteriormente la emisión de las ondas luminosas generadas en la reacción (Alfayate & Mauri, 2008).

Electroquimioluminiscencia

La electroquimioluminiscencia (ECL) combina los principios de la electroquímica y la quimioluminiscencia, generando emisión de luz a partir de reacciones electroquímicas (Ballesta Claver, 2009). Esta técnica se basa en la producción de especies excitadas a través de una reacción electroquímica, las cuales posteriormente decaen a un estado de menor energía, emitiendo fotones.

La intensidad de la señal de ECL es directamente proporcional a la concentración del analito presente en la muestra, lo que la convierte en una técnica altamente sensible para diversas aplicaciones, incluyendo el análisis de biomarcadores en diagnóstico clínico, control de calidad y monitoreo ambiental (Ballesta Claver, 2009).

Automatización y Estado Actual

Todas estas técnicas se basan en el principio de desplazamiento y las leyes de acción de masa, demostrando la capacidad de determinar concentraciones cada vez menores de sustancias con alto grado de reproducibilidad. Con la incorporación de programas computacionales, ha sido posible su automatización (Díaz T., R. E., Véliz L., J., & Wohlk G., N., 2015).

Los inmunoanálisis no isotópicos no sólo ofrecieron mayor sensibilidad y practicidad, sino que también facilitaron la automatización de los procesos. Los primeros sistemas semiautomatizados fueron los inmunoanálisis de polarización de fluorescencia (FPIA), aplicados inicialmente a hormonas tiroideas.

En la década de los noventa, la automatización se generalizó, incorporando la determinación de hormonas en autoanalizadores, resultando en mejora de la precisión, mayor fiabilidad, menor tiempo de respuesta y reducción de costos.

Actualmente, la mayoría de los autoanalizadores emplean señales quimioluminiscentes o electroquimioluminiscentes (ECLIA), y algunos utilizan fluorometría o son inmunoanálisis enzimáticos (Alfayate & Mauri, 2008).

Técnicas Especializadas Actuales

A pesar de la prevalencia de los inmunoanálisis automatizados, algunas determinaciones hormonales todavía requieren técnicas específicas:

- **Técnicas manuales (RIA o IRMA):** Para actividad de renina y ciertos marcadores tumorales
- **Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):** Para la determinación de catecolaminas, permite la separación y cuantificación de diferentes fracciones hormonales mediante detectores electroquímicos. Sin embargo, está disponible sólo en algunos centros y posee un elevado costo (Alfayate & Mauri, 2008; Díaz T., R. E., Véliz L., J., & Wohllk G., N., 2015)

Relevancia Clínica de las Interferencias

Los anticuerpos heterófilos pueden formar complejos inespecíficos con los reactivos del inmunoensayo, generando resultados falsamente elevados. Los autoanticuerpos, como los anti-Tg o anti-T4, pueden alterar significativamente la medición de hormonas tiroideas, conduciendo a diagnósticos erróneos, especialmente en enfermedades como el hipotiroidismo o el cáncer diferenciado de tiroides (Ferreira Ocampo et al., 2024; Martínez et al., 2020).

La biotina, presente en numerosos suplementos vitamínicos, representa una de las principales causas de interferencia farmacológica, ya que interfiere con los sistemas biotina-estreptavidina utilizados en muchos ensayos, pudiendo generar resultados falsamente altos o bajos (França et al., 2020; Algeciras-Schimnich, 2018; Grüner et al., 2019). Otros fármacos como anticonceptivos, antibióticos, corticosteroides, antidepresivos y litio también han sido identificados como fuentes de interferencia (Canales et al., 2020; Molitch, 2020).

Estudios recientes han documentado múltiples casos clínicos donde el consumo de biotina ha inducido errores diagnósticos significativos, simulando tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo o hipoprolactinemia. Por ello, se recomienda suspender su ingesta al menos 48 a 72 horas antes de realizar análisis hormonales (Li et al., 2017; Esteban Jiménez et al., 2020; Samarasinghe et al., 2017; Cámara et al., 2020).

Los anticuerpos anti-estreptavidina pueden producir falsos positivos en pruebas hormonales, como las de función tiroidea, generando confusión clínica que puede conllevar ajustes innecesarios del tratamiento hormonal sustitutivo o incluso el inicio erróneo de terapias antitiroideas (Colombo et al., 2023; Piketty et al., 2017; Aguilera et al., 2021; Moya et al., 2021). En pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, la presencia de autoanticuerpos antitiroglobulina puede interferir en la medición de tiroglobulina, marcador clave en el seguimiento oncológico, generando una falsa percepción de remisión de la enfermedad (Pelanda et al., 2023) y comprometiendo decisiones clínicas críticas.

Frente a estas situaciones, es fundamental sospechar una interferencia analítica cuando los resultados bioquímicos no concuerdan con el cuadro clínico del paciente. Para ello, se recomienda revisar detalladamente la historia clínica y farmacológica, emplear métodos confirmatorios y fomentar la colaboración entre médicos y bioquímicos (Alfayate & Mauri, 2008; França et al., 2020).

Además, se requiere formación continua del personal sanitario para identificar estas interferencias y reducir errores diagnósticos y terapéuticos (Ospina et al., 2021). La literatura

enfatisa la necesidad de una interpretación crítica de los resultados de laboratorio, complementada por protocolos de verificación ante resultados inesperados. Esto no solo mejora la precisión diagnóstica, sino también la seguridad del paciente (Rosner & Hoofnagle, 2014; Solá, 2022; López et al., 2021).

OBJETIVOS

Objetivo General

Identificar las principales interferencias metodológicas y farmacológicas que afectan el dosaje hormonal en los laboratorios clínicos y brindar estrategias para minimizar su impacto en la interpretación clínica.

Objetivos Específicos

1. Describir las interferencias metodológicas: anticuerpos (heterófilos, anti-animal HAMA, factor reumatoideo y autoanticuerpos), interferencias del sistema de detección (biotina, anticuerpos anti-estreptavidina, anti-rutenio), efecto Hook y reacción cruzada.
2. Identificar las principales interferencias farmacológicas en la medición de hormonas.
3. Clasificar las interferencias según el eje hormonal implicado: tiroideo, adrenal, gonadal, prolactina, hormona de crecimiento y hormonas metabólicas, parathormona.
4. Brindar recomendaciones prácticas y sencillas dirigidas a profesionales de la salud para la interpretación adecuada de los resultados hormonales, considerando las posibles interferencias.

METODOLOGÍA

El presente trabajo monográfico se desarrolló mediante una investigación de tipo documental, basada en la revisión y análisis crítico de literatura científica relevante. Se consultaron fuentes primarias y secundarias, incluyendo artículos publicados en revistas especializadas, libros de referencia en endocrinología y bioquímica clínica, guías de buenas prácticas de laboratorio y documentos técnicos de fabricantes de inmunoensayos.

La búsqueda de información se realizó a través de bases de datos como PubMed, SciELO, Google Scholar y sitios web institucionales (CDC, CLSI, IFCC), utilizando términos clave como: hormone assay interferences, immunoassay limitations, endocrine diagnostics, analytical interference, entre otros.

La información recolectada fue analizada de forma cualitativa, organizándose por tipos de interferencias (metodológicas o farmacológicas). Se consideraron también recomendaciones de guías de endocrinología para la interpretación crítica de los resultados.

A continuación, la información será presentada en secciones:

Sección 1: el lector podrá encontrar las interferencias clasificadas en tres grandes grupos: metodológicas, farmacológicas y aquellas relacionadas a la presencia de macromoléculas.

Sección 2: se encontrará la información de las interferencias clasificadas según el eje hormonal implicado: tiroideo, adrenal, gonadal, prolactina, hormona de crecimiento y hormonas metabólicas.

Sección 3: corresponde a los procedimientos o estrategias para el manejo general o global de cualquier tipo de interferencia. Además, se presenta un algoritmo de elaboración propia sobre el manejo de interferencias realizado a partir de la evidencia recopilada y las consideraciones expuestas.

Sección 4: en esta sección serán presentadas las interferencias en tablas para cada hormona en particular y las estrategias propuestas por la bibliografía para prevenir o sospechar las mismas en cada hormona presentada.

Cabe mencionar que en las secciones 1 y 2 también se mencionan estrategias específicas según el tipo de interferencia.

- **INTERFERENCIAS METODOLÓGICAS** 

- 1. DEL SISTEMA DE MEDICIÓN: Anticuerpos Interferentes**

- a) Anticuerpos Heterófilos*
- b) Factor Reumatoide*
- c) Autoanticuerpos*

- 2. DEL SISTEMA DE DETECCIÓN**

- a) Biotina*
- b) Anticuerpos Anti-reactivo: Anti-Estreptavidina, Anti-Biotina, Anti-Rutenio*

- 3. EFECTO GANCHO (Hook Effect o Prozone Effect)**

- 4. REACTIVIDAD CRUZADA**

- **INTERFERENCIAS FARMACOLÓGICAS** 

- 1. FÁRMACOS Y SUSTANCIAS EXÓGENAS**

Interferencias en la medición de:

- a) Cortisol, estradiol y GH.*
- b) Función Tiroidea*
- c) Prolactina*

- 2. MODIFICACIÓN DE PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS**

- 3. INDUCCIÓN DE ANTICUERPOS POR TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS**

- 4. INTERFERENCIAS ENZIMÁTICAS**

- **INTERFERENCIAS POR LA FORMACIÓN DE MACROMOLÉCULAS** 

- **Macro-prolactina**
- **Macro-TSH**

INTERFERENCIAS METODOLÓGICAS

1. DEL SISTEMA DE MEDICIÓN: Anticuerpos Interferentes

Son anticuerpos endógenos presentes en la sangre de algunos individuos, capaces de reaccionar de forma inespecífica con inmunoglobulinas de otras especies animales (comúnmente de ratón, cabra o conejo) que constituyen los anticuerpos de captura o detección en los reactivos del inmunoensayo (Díaz-Garzón et al., 2015; Ismail et al., 2002).

Estas inmunoglobulinas pueden generarse de manera natural o inducirse por exposición a antígenos animales a través de vacunas, tratamientos terapéuticos, transfusiones sanguíneas, infecciones, exposición ocupacional (trabajadores de laboratorio o veterinarios que han tenido contacto repetido con productos animales) (Alfayate & Mauri, n.d.; Ghazal et al., 2022; Tate & Ward, 2004; Ismail et al., 2002)

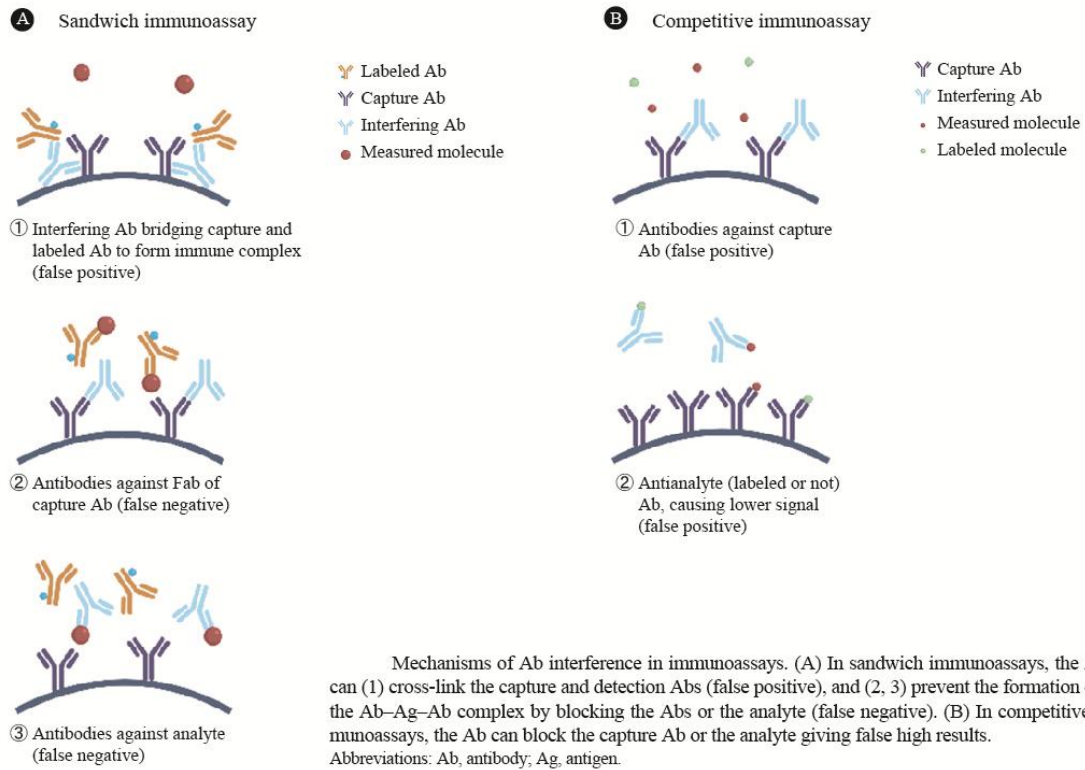
a) Anticuerpos Heterófilos: Human Anti-Mouse Antibodies (HAMA)

Se producen como respuesta inmunológica tras tratamientos con anticuerpos monoclonales de origen murino. Los HAMA pueden formar puentes entre los anticuerpos del ensayo, simulando la presencia del analito, y provocando resultados erróneos que pueden tener consecuencias clínicas graves si no se identifican a tiempo (figura 3) (Díaz-Garzón et al., 2015).

Mecanismos de interferencia:

- **En ensayos tipo sándwich:** pueden formar un puente entre los anticuerpos de captura y detección en ausencia del analito, generando una señal falsa y resultados falsamente elevados (Tate & Ward, 2004; Sturgeon & Viljoen, 2011; Haddad et al., 2019; Ghazal et al., 2022).
- **En ensayos competitivos:** pueden unirse al anticuerpo del ensayo, impidiendo su unión al analito. Esto puede simular una mayor cantidad de analito no unido, llevando a resultados falsamente disminuidos (Ghazal et al., 2022; Tate & Ward, 2004).

Figura 3: Anticuerpos heterófilos



fuentes: Ghazal, K., Brabant, S., Prie, D., & Piketty, M. L. (2022). Hormone immunoassay interference: A 2021 update. *Annals of Laboratory Medicine*, 42(1), 3-23.

La prevalencia de los anticuerpos heterófilos varía, pero son un problema persistente en los laboratorios de inmunoensayos (Ward et al., 2021).

Un ejemplo clásico es la interferencia en la medición de hormonas tiroideas (TSH, T4 libre (FT4)) que puede llevar a un diagnóstico erróneo de hipertiroidismo o hipotiroidismo (Halsall et al., 2009; Jiménez García et al., 2021; Guastapaglia et al., 2023).

En un caso reportado, niveles falsamente elevados de estradiol (E2) debido a la interferencia de anticuerpos heterófilos llevaron a una intervención quirúrgica innecesaria (Atkins et al., 2021). Otro ejemplo se ha observado en ensayos de Tg, donde pueden enmascarar la verdadera concentración del analito (Preissner et al., 2003; Alfayate & Mauri n.d.; Netzel et al., 2014; Guastapaglia et al., 2023).

Este fenómeno afecta también a los análisis de hormonas como gonadotropina coriónica humana (hCG) (Sturgeon & Viljoen, 2011), prolactina, hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), entre otros (tabla 1) (Ismail et al., 2002).

Tabla 1. Interferencias del Sistema de medición: Anticuerpos heterófilos

Tipo de Anticuerpo	Hormonas Afectadas	Tipo de Ensayo	Efecto	Mecanismo
Heterófilos generales	TSH, FT4, hCG, Prolactina, FSH, LH	Sándwich	↑ Aumento	Forman puente entre anticuerpos de captura y detección

Tipo de Anticuerpo	Hormonas Afectadas	Tipo de Ensayo	Efecto	Mecanismo
Heterófilos generales	Múltiples hormonas	Competitivo	↓ Disminución	Impiden unión del anticuerpo al analito
HAMA (Anti-ratón)	FT4, múltiples	Variable	↑↓ Variable	Tratamientos con anticuerpos monoclonales

Estrategias de detección:

Cuando se sospecha la presencia de anticuerpos heterófilos, se pueden emplear varias estrategias para detectarlos en la muestra:

1. Agentes bloqueantes de anticuerpos heterófilos (HABA): Neutralizan la acción de estos anticuerpos (Atkins et al., 2021; Haddad et al., 2019; Monroy, 2021)
2. Dilución de la muestra: Si la interferencia está presente, el resultado no se diluirá linealmente (Jiménez García et al., 2021; Monroy, 2021; Oostendorp & Lentjes, 2017)
3. Repetición en plataforma diferente: Utilizar reactivos o principios de detección distintos (Atkins et al., 2021; Bergoglio et al., 2019; Monroy, 2021)

Aunque las técnicas modernas incluyen bloqueadores para minimizar su interferencia, su presencia aún puede afectar los resultados, especialmente si la concentración de estos anticuerpos es elevada (Ward et al., 2017).

b) Factor Reumatoide

El factor reumatoide (FR) es un autoanticuerpo (generalmente IgM) dirigido contra la porción Fc de las IgG (Tate & Ward, 2004). Aunque se asocia principalmente con enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, también puede estar presente en otras condiciones inflamatorias o incluso en individuos sanos.

Mecanismo de interferencia: En los inmunoensayos, el FR puede actuar como un anticuerpo heterófilo, uniendo las IgG de los reactivos del ensayo (Tate & Ward, 2004). Esto es particularmente problemático en ensayos tipo "sándwich", donde el FR puede formar puentes entre el anticuerpo de captura y el anticuerpo de detección, resultando en un aumento de la señal y, consecuentemente, en resultados falsamente elevados del analito (tabla 2).

Se ha reportado que el factor reumatoide puede causar interferencia en la determinación de TSH, llevando a resultados engañosos (Ramos-Leví et al., 2013; Jiménez García et al., 2021).

Tabla 2. Interferencias del Sistema de medición: Factor Reumatoide

Anticuerpo	Hormona Afectada	Tipo de Ensayo	Efecto	Mecanismo
Factor Reumatoide (IgM anti-IgG)	TSH	Sándwich	↑ Aumento	Forma puentes entre anticuerpos del ensayo

Estrategias de minimización: Para abordar esta interferencia, algunos ensayos incluyen agentes bloqueantes o utilizan fragmentos de anticuerpos que no tienen la porción Fc, reduciendo así la probabilidad de interacción con el FR (Tate & Ward, 2004)

c) Autoanticuerpos

→ Anticuerpos Anti-analito

Son autoanticuerpos producidos por el sistema inmunitario del paciente que se unen directamente a la hormona endógena que se está intentando medir. Un ejemplo clásico son los autoanticuerpos anti-Tg o anti-insulina.

Mecanismo: La unión de estos autoanticuerpos a la hormona puede impedir su interacción con los anticuerpos del inmunoensayo, alterando la señal. Dependiendo de la afinidad y la concentración de estos autoanticuerpos, así como del diseño del ensayo, pueden causar resultados falsamente bajos (si la unión impide la detección) o falsamente altos (si los complejos inmunes son detectados y la liberación del analito es incompleta) (Ghazal et al., 2022).

→ Anticuerpos anti-tiroglobulina (ATG)

La Tg es un marcador clave en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Sin embargo, la presencia de ATG puede interferir significativamente en su medición por inmunoensayos (Pusiol et al., 2004). Los ATG pueden unirse a la Tg endógena del paciente, impidiendo que esta sea reconocida por los anticuerpos del ensayo, lo que lleva a resultados falsamente disminuidos.

Importancia clínica: Esto es particularmente crítico, ya que un resultado de Tg falsamente bajo podría enmascarar una recurrencia de la enfermedad (Pusiol et al., 2004; Guastapaglia et al., 2023). La detección de ATG es esencial y, en su presencia, se recomienda el uso de métodos alternativos como la espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), realizar prueba de recuperación de Tg (Guastapaglia et al., 2023).

→ Autoanticuerpos anti-hormonas tiroideas (anti-T4, anti-T3)

Estos autoanticuerpos pueden unirse directamente a la T4 o T3 endógenas, alterando su disponibilidad para los reactivos del ensayo (Granada & Rodríguez Espinosa, 2000; Paczkowska et al., 2020). Dependiendo del diseño del ensayo, esto puede resultar en valores falsamente elevados o disminuidos de FT4 o FT3 (tabla 3).

Un paciente con hipotiroidismo autoinmune puede presentar autoanticuerpos anti-T4 que alteran la señal, dando un falso valor elevado (Ferreira Ocampo et al., 2024). La naturaleza y heterogeneidad del trazador, el método de detección y la afinidad de los anticuerpos podría explicar por qué algunos inmunoensayos de 2 pasos se encuentran interferidos y otros de 1 paso no lo están por la presencia de anticuerpos anti T3/T4.

Estrategias cuando se sospecha esta interferencia:

- Radioinmunoprecipitación: el suero del paciente se incuba con hormonas radiomarcadas, los complejos inmunes formados son precipitados con polietilenglicol

(PEG). A continuación, se mide la radioactividad del precipitado y se compara con la cantidad total de marca radioactiva añadida. Por lo general, el 5% de radiactividad se encuentra en condiciones normales.

- Precipitación con PEG
- Utilizar ensayo de 2 pasos.

Tabla 3. Interferencias del Sistema de medición: Autoanticuerpos

Anticuerpo	Hormona Afectada	Efecto	Importancia Clínica
Anti-Tiroglobulina	Tiroglobulina	↓ Disminución	Puede enmascarar recurrencia de cáncer de tiroides
Anti-T4, Anti-T3	FT4, FT3	↑↓ Variable	Generan valores falsos de FT4/FT3 que resultan en errores diagnósticos y tratamiento inadecuado del hipo/hipertiroidismo.
Anti-Insulina	Insulina	↑↓ Variable	En pacientes tratados con insulina

→ **Anticuerpos anti-idiotípicos**

Son anticuerpos generados por el paciente que están dirigidos contra la región de unión al antígeno (idiotipo) de los anticuerpos animales utilizados en el ensayo. Pueden interferir directamente con la capacidad de los anticuerpos del ensayo para unirse a la hormona (Ghazal et al., 2022).

2. DEL SISTEMA DE DETECCIÓN

a) Interferencia por Biotina

Una de las interferencias farmacológicas más documentadas es la causada por la biotina, que interfiere en los inmunoensayos que utilizan el sistema biotina-estreptavidina. Este tipo de interferencia ha adquirido especial relevancia debido a la creciente popularidad de suplementos nutricionales con dosis altas de biotina, comúnmente recomendados para mejorar la salud capilar y dérmica (Ghazal et al., 2022; Lauro et al., 2020; Paczkowska et al., 2020).

Mecanismo de interferencia:

El sistema de biotina-estreptavidina es ampliamente utilizado en muchos autoanalizadores modernos debido a su alta afinidad y versatilidad en los inmunoensayos (Chiu et al., 2025). La estreptavidina, una proteína bacteriana, se une fuertemente a la biotina (una vitamina). Esta interacción se explota en los ensayos para inmovilizar complejos antígeno-anticuerpo o para la detección de la señal.

- En ensayos sándwich: El exceso de biotina exógena compite con la biotina unida al anticuerpo de detección o al analito biotinilado, impidiendo la formación de un complejo estable con la estreptavidina inmovilizada, resultando en una señal reducida y resultados falsamente disminuidos (por ejemplo, TSH falsamente baja) (tabla 4).
- En ensayos competitivos: La biotina libre puede liberar al analito biotinilado de la unión a la estreptavidina, aumentando la señal y generando resultados falsamente elevados (como en la FT4), lo que lleva a interpretaciones erróneas de hipertiroidismo (tabla 4).

La magnitud del efecto depende de la dosis de biotina, el tiempo desde la última ingesta y la sensibilidad del ensayo a la interferencia. La interferencia comienza a ser relevante con ingestas superiores a 5 mg/día (Ortiz Sánchez et al., 2005), pero es más frecuente y significativa con dosis ≥ 40 mg/día. En casos de megadosis (100–300 mg/día), se ha observado una vida media de eliminación de 7,8 a 18,8 horas (Ross et al., 2016). Pacientes con insuficiencia renal pueden presentar acumulación prolongada de biotina.

Tabla 4. Interferencias del sistema de detección: Biotina.

Sustancia	Hormonas Afectadas	Tipo de Ensayo	Efecto	Mecanismo
Biotina (suplementos)	TSH	Sándwich	↓ Disminución	Competencia con biotina del anticuerpo
Biotina (suplementos)	FT4, hCG, PTH	Competitivo	↑ Aumento	Libera analito biotinilado de estreptavidina

Consecuencias clínicas: Esta interferencia ha generado diagnósticos erróneos de hipertiroidismo, intoxicación por vitamina D y otras alteraciones hormonales, e incluso puede enmascarar verdaderos estados patológicos como el hipotiroidismo primario (Ghazal et al., 2022; Lauro et al., 2020; Paczkowska et al., 2020).

Consideraciones generales a tener en cuenta sobre la Biotina en el Laboratorio Clínico:

Qué es y por qué interfiere 🔍

- La biotina (vitamina B7 o H) es una vitamina hidrosoluble usada como suplemento y en tratamientos médicos
- Interfiere en inmunoensayos que usan tecnología biotina-estreptavidina (común en plataformas como Roche Cobas)
- Produce resultados **falsamente bajos** en ensayos tipo sándwich (TSH, Tg, troponina)
- Produce resultados **falsamente altos** en ensayos competitivos (FT4, FT3, anticuerpos anti-TSH)

Concentraciones que generan interferencia 📊

- **Dosis ≥ 5 mg/día:** comienza la interferencia
- **Dosis $\geq 10-40$ mg/día:** interferencia clínicamente significativa
- **Dosis ≥ 100 mg/día:** interferencia severa (megadosis neurológicas)
- **Niveles séricos >500 ng/mL:** cambios del 20% en los resultados

Tiempo de suspensión recomendado 🕒

- **Mínimo 8 horas** para dosis >5 mg/día
- **48-72 horas** para la mayoría de casos
- **Hasta 7 días** para anticuerpos anti-receptor de TSH
- **Una semana** en casos de megadosis (≥ 100 mg/día)

Hormonas más afectadas 🌀

- **Función tiroidea:** TSH, FT4, T3, anticuerpos tiroideos
- **Marcadores tumorales:** Tg
- **Hormonas reproductivas:** gonadotropinas
- **Otras:** cortisol, PTH

Recomendaciones prácticas ✅

- **Preguntar siempre** sobre consumo de suplementos con biotina
- **Notificar al laboratorio** si el paciente consume biotina
- **Considerar plataformas menos susceptibles** (Abbott Architect vs Roche)
- **Repetir análisis** tras suspensión si hay resultados discordantes
- **Evitar extracción pre-diálisis** en pacientes en hemodiálisis
- **Interpretar con precaución** si no se puede suspender la biotina

- realizar el **protocolo de neutralización de Piketty** que permitiría eliminar la interferencia (el mismo se menciona al finalizar el cuadro).

Grupos de mayor riesgo

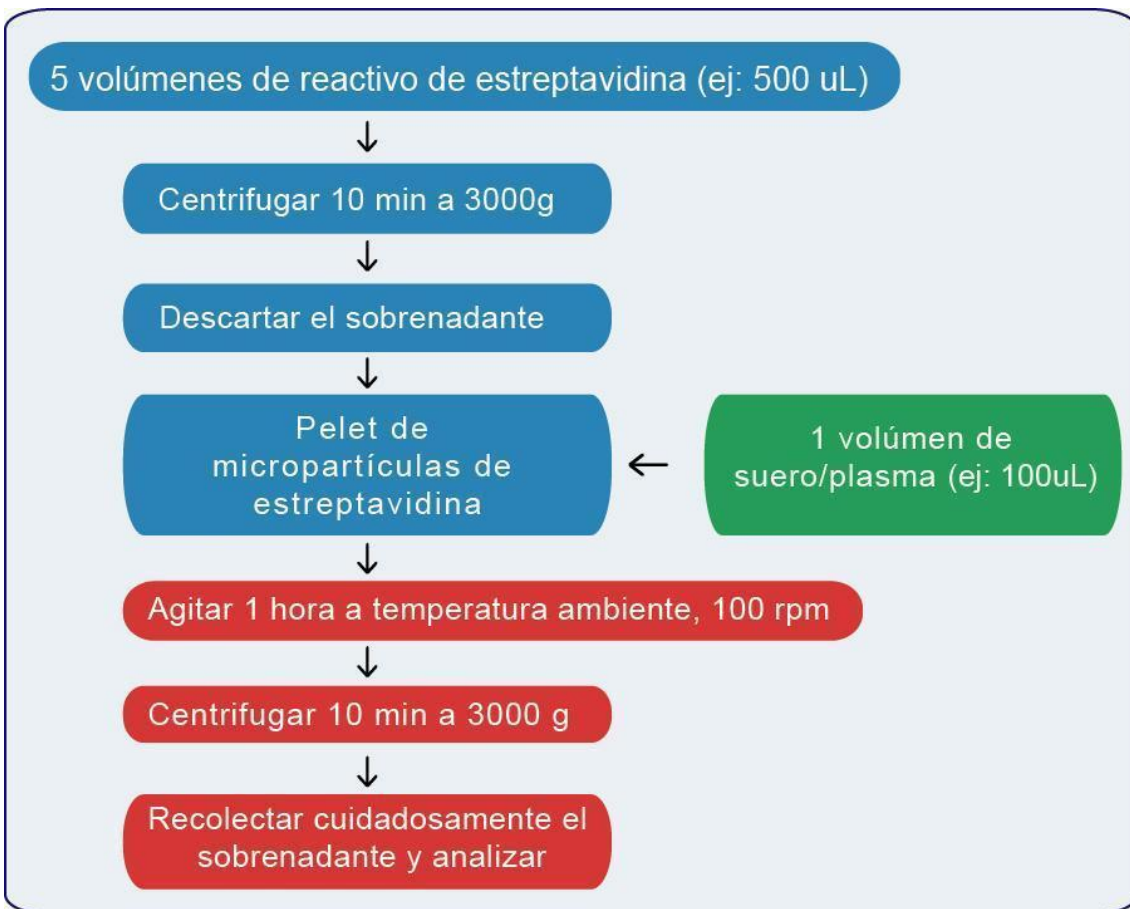
- Pacientes con tratamientos neurológicos (esclerosis múltiple)
- Personas que consumen suplementos capilares/dérmicos
- Pacientes en hemodiálisis o cuidados intensivos
- Pacientes con insuficiencia renal (eliminación prolongada)

Puntos clave para recordar

- **Identificación proactiva:** Interrogar a los pacientes sobre consumo de suplementos con biotina, especialmente en dosis elevadas.
- La interferencia es **bidireccional**: puede aumentar o disminuir falsamente los resultados
- La **correlación clínica** es fundamental antes de tomar decisiones diagnósticas
- Los **reactivos más nuevos** tienen mayor tolerancia a la biotina
- La **educación del personal** es clave para prevenir errores diagnósticos
- **Métodos analíticos alternativos:** usar ensayos que no dependan de biotina-estreptavidina
- **Validación cruzada:** confirmar resultados discordantes con diferentes plataformas

Cuadro 1. Consideraciones generales a tener en cuenta sobre la biotina en el laboratorio clínico. (Referencia de siglas: TSH = hormona estimulante de la tiroides; Tg = tiroglobulina; FT4 = tiroxina libre; FT3 = triyodotironina libre; PTH = hormona paratiroidea; anti-TSH = anticuerpos contra el receptor de TSH; ECLIA = inmunoensayo por electroquimioluminiscencia; HPLC = cromatografía líquida de alta resolución; CLIA = inmunoensayo quimioluminiscente; RIA = radioinmunoensayo; IRMA = inmunorradiométrico; LC-MS/MS = cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem).

Protocolo de neutralización en la interferencia por biotina exógena:



Piketty et al. Clin Chem Lab Med. 2017 May 1;55(6): 817-825

El protocolo de neutralización de biotina consiste en un procedimiento simple que utiliza micropartículas magnéticas recubiertas con estreptavidina para eliminar la biotina libre presente en las muestras y así evitar su interferencia en los inmunoensayos basados en el sistema estreptavidina-biotina. Para llevarlo a cabo, se mezclan cinco volúmenes del reactivo de estreptavidina (con una capacidad de unión de aproximadamente 6700 nmol/L de biotina) con un volumen de plasma o suero. Previamente, las micropartículas se centrifugan durante 10 minutos a 3000 g y se elimina el sobrenadante. Luego, se añade la muestra sobre el pellet de micropartículas, incubándose durante una hora a temperatura ambiente con agitación suave (alrededor de 100 rpm) para favorecer la unión de la biotina libre a la estreptavidina. Posteriormente, se centrifuga nuevamente durante 10 minutos a 3000 g y se recupera el sobrenadante, el cual se encuentra libre de biotina y puede utilizarse de manera confiable para la determinación de hormonas y otros analitos, evitando los falsos resultados asociados al exceso de biotina en sangre (Piketty et al., 2017).

b) Anticuerpos Anti-reactivo: Anti-Estreptavidina, Anti Biotina, Anti-Rutenio

Algunos inmunoensayos utilizan etiquetas específicas (como rutenio para la ECLIA) o sistemas de captura/detección basados en la alta afinidad entre biotina y estreptavidina. Los anticuerpos del paciente dirigidos contra la estreptavidina, la biotina o el rutenio pueden interferir con estos componentes, alterando la señal generada y produciendo resultados erróneos (Ghazal et al., 2022).

Los anticuerpos anti-estreptavidina son un tipo poco frecuente pero clínicamente relevante de interferencia que pueden alterar los resultados en inmunoensayos que utilizan el sistema biotina-estreptavidina como método de captura y separación.

Mecanismo y origen: Este tipo de anticuerpos puede interferir particularmente en inmunoensayos basados en sistemas de captura con estreptavidina, generando falsos aumentos de T4 y T3, y falsas disminuciones de TSH (tabla 5). La estreptavidina, una proteína bacteriana, puede inducir respuesta inmune en individuos expuestos al medioambiente, como jardineros o personas en contacto con suelos orgánicos (Bergoglio et al., 2019). Los anticuerpos anti-estreptavidina además de interferir en el dosaje de hormonas tiroideas, afectará la medición de E2, ATPO y testosterona (To) (por método competitivo) (Ricci et al., 2021). En cuanto a los anticuerpos anti-rutenio se estima una prevalencia de 0,1 a 0,24%, el mismo está relacionado principalmente a áreas de la industria textil debido a que el rutenio se utiliza en el proceso de teñido de la ropa, aunque también se puede encontrar en el medio ambiente y la industria alimentaria (Favresse et al., 2018). Los anticuerpos anti-rutenio se unirían a los anticuerpos marcados con rutenio del ensayo y causarían falsos aumentos de la hormona a medir en los ensayos competitivos, aunque también se observan disminuciones pero sin un mecanismo de acción que explique la causa. Además de las hormonas tiroideas libres también puede afectar la medición de testosterona y progesterona (Buijs et al., 2011).

Como estrategia para su identificación puede emplearse o compararse con otro método que no utilice rutenio como marcador, realizar precipitación por PEG, o bien comunicarse con el fabricante

Relevancia clínica: Aunque su incidencia es baja, los anticuerpos anti-estreptavidina son importantes de considerar cuando hay discordancia entre el cuadro clínico del paciente y los resultados bioquímicos. La falta de reconocimiento de esta interferencia puede llevar a errores diagnósticos, tratamientos innecesarios y riesgo iatrogénico.

Tabla 5. Interferencias del sistema de detección: anti-estreptavidina, anti-rutenio.

Anticuerpo	Sistema Afectado	Hormonas Impactadas	Efecto
Anti-Estreptavidina	Biotina-Estreptavidina	T4, T3, TSH,	↑ T4/T3, ↓ TSH
Anti-Rutenio	Electroquimioluminiscencia	Múltiples	Variable

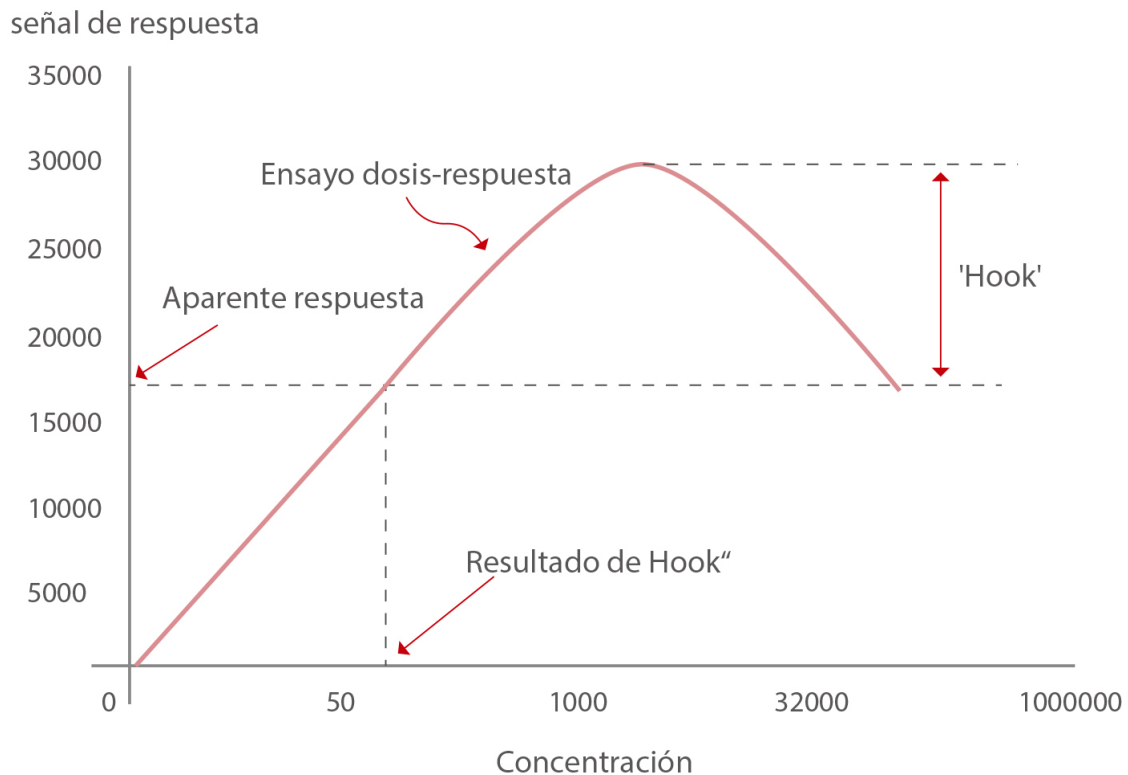
3. EFECTO GANCHO (Hook Effect o Prozone Effect)

Este es un fenómeno de interferencia que ocurre en inmunoensayos tipo sándwich cuando la concentración del analito en la muestra es extremadamente alta, más allá del rango lineal del ensayo.

Mecanismo: Con concentraciones muy elevadas de analito, tanto los sitios de unión del anticuerpo de captura (inmovilizado) como los del anticuerpo de detección (marcado) se saturan simultáneamente. Esto impide la formación adecuada del "sándwich" completo entre el anticuerpo de captura, el analito y el anticuerpo de detección (figura 4).

Consecuencia: El resultado es una señal más baja de lo esperado, llevando a una subestimación drástica de la concentración real de la hormona (tabla 6), e incluso pudiendo reportar un valor dentro del rango normal o indetectable (Ghazal et al., 2022).

Figura 4: Efecto Gancho



Representación gráfica del “efecto de gancho”, que resulta en una lectura de concentración artificialmente baja. Measurement of serum ferritin by a two-site immunoradiometric assay. *Anal Biochem*, 1974; 61: 209-24. Interference in immunoassay. *Ann Clin Biochem*, 1999; 36: 704-721.

Importancia clínica: Este efecto es particularmente crítico en el dosaje de marcadores tumorales o en condiciones de hipersecreción hormonal severa.

Tabla 6. Interferencias del sistema de detección: efecto gancho.

Condición	Mecanismo	Tipo de Ensayo	Efecto	Hormonas Susceptibles
Concentración extremadamente alta de analito	Saturación de sitios de unión	Sándwich	↓ Subestimación drástica	Marcadores tumorales, hormonas en hipersecreción severa

4. REACTIVIDAD CRUZADA

La reactividad cruzada ocurre cuando los anticuerpos de un inmunoensayo, diseñados para unirse específicamente a una hormona diana, también reconocen y se unen a otras moléculas presentes en la muestra debido a similitudes estructurales. Este fenómeno es una causa común de resultados falsamente elevados (Benvenga & Trimarchi, 2004; Ghazal et al., 2022; Honour, 2010; Paczkowska et al., 2020; Sturgeon & Viljoen, 2011; Tate & Ward, 2004)

Los proveedores de insumos para laboratorio están legalmente obligados a declarar la reactividad cruzada de sus productos, especialmente cuando se trata de reactivos de diagnóstico in vitro. Esta obligación surge del marco regulatorio internacional que busca garantizar la confiabilidad y precisión de los resultados analíticos (ANMAT, Disposición N.º 2198/2022; ISO, 2022).

Esta obligación representa tanto un requisito legal como una responsabilidad ética, ya que la omisión de información puede causar errores diagnósticos con consecuencias clínicas graves. Por ello, es fundamental que los laboratorios exijan y verifiquen el cumplimiento de estas obligaciones mediante la solicitud de documentación técnica completa antes de implementar cualquier reactivo.

4.1 Metabolitos y Precusores Hormonales

Los anticuerpos del ensayo pueden reaccionar de forma inespecífica con metabolitos o precursores de la hormona objetivo que comparten una estructura química similar, llevando a resultados falsamente elevados (Ghazal et al., 2022).

Muchas hormonas esteroides como la testosterona (To), E2 y cortisol se sintetizan a partir de precursores comunes y se metabolizan en compuestos que comparten estructuras moleculares similares. Los anticuerpos utilizados en inmunoensayos pueden no ser lo suficientemente específicos para distinguir entre la hormona intacta y sus metabolitos o precursores (tabla 7).

Ejemplo clínico: En el dosaje de To, la reactividad cruzada con dehidroepiandrosterona (DHEA) o androstenediona puede llevar a una sobreestimación de los niveles de To, especialmente en condiciones donde estos precursores están elevados (Ghazal et al., 2022).

Tabla 7. Reactividad cruzada: metabolitos y precursores hormonales

Sustancia Interferente	Hormona Afectada	Tipo de Ensayo	Efecto	Observaciones
DHEA, Androstenediona	To	Inmunoensayo	↑ Aumento	Sobreestimación especialmente cuando precursores están elevados
Metabolitos de hormonas esteroides	To, E2, Cortisol	Inmunoensayos	↑ Aumento	Por similitudes estructurales con precursores comunes

INTERFERENCIAS FARMACOLÓGICAS

La medición precisa de hormonas mediante inmunoensayos puede verse afectada por diversas interferencias de origen farmacológico que representan una fuente relevante de error analítico (Díaz Molina et al., 2023).

1. FÁRMACOS Y SUSTANCIAS EXÓGENAS

a) Fármacos y sustancias exógenas que interfieren con la medición de cortisol, estradiol y GH

Algunos fármacos o sus metabolitos pueden poseer una estructura química lo suficientemente similar a una hormona endógena como para unirse a los anticuerpos del ensayo. Un ejemplo clásico es la interferencia de ciertos corticosteroides sintéticos con los ensayos de cortisol.

Prednisolona: puede interferir en los ensayos de cortisol, generando valores falsamente elevados debido a su similitud estructural (tabla 8). La variabilidad entre distintos kits comerciales acentúa este problema, siendo necesario validar los cambios introducidos por los fabricantes (Ward et al., 2017).

Fulvestrant: Este antagonista del receptor de estrógenos utilizado en el tratamiento del cáncer de mama puede generar resultados falsamente elevados en los inmunoensayos de E2 debido a su similitud estructural (tabla 8), especialmente por su larga vida media que prolonga la interferencia durante semanas o meses (Ghazal et al., 2022).

Exemestano: Un inhibidor de la aromatasas también empleado en el tratamiento del cáncer de mama, puede generar falsos positivos en los niveles de E2 (tabla 8) debido a metabolitos estructuralmente similares (Ghazal et al., 2022).

Pegvisomant: Este antagonista del receptor de la hormona del crecimiento (GH) utilizado en acromegalia puede generar resultados falsamente elevados o disminuidos en los inmunoensayos de GH (tabla 8), dependiendo de la especificidad de los anticuerpos utilizados en el ensayo (Ghazal et al., 2022).

Estatinas: Las estatinas representan una de las clases farmacológicas más utilizadas en la práctica clínica moderna para el tratamiento de la dislipidemia y la prevención cardiovascular. Su mecanismo de acción principal consiste en la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa, enzima clave en la vía de biosíntesis del colesterol. Sin embargo, más allá de sus efectos hipolipemiantes, estas medicaciones pueden interferir con otros procesos metabólicos, incluyendo la síntesis de hormonas esteroideas como el cortisol.

Las estatinas lipofílicas, que incluyen **atorvastatina, simvastatina y lovastatina**, han demostrado producir un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de cortisol (tabla 8). Al inhibir la HMG-CoA reductasa, las estatinas bloquean la síntesis endógena de colesterol, que constituye el sustrato primario para la producción de cortisol y otras hormonas esteroideas. El aumento observado en los niveles de cortisol plasmático tras el tratamiento con estatinas lipofílicas puede representar un mecanismo compensatorio. Ante la reducción de la síntesis endógena de colesterol, el organismo podría incrementar la producción de cortisol para mantener la homeostasis hormonal y la respuesta adecuada al estrés. Este incremento es independiente de la duración del tratamiento y por lo tanto podría tener implicaciones clínicas importantes, especialmente en pacientes que requieren monitoreo hormonal preciso. Los clínicos deben considerar esta interferencia al interpretar los resultados de laboratorio en pacientes tratados con estatinas lipofílicas (Sahebkar et al., 2015).

Tabla 8. Interferencias farmacológicas: Fármacos y sustancias exógenas que interfieren con la medición de cortisol, estradiol y GH

Fármaco	Hormona Afectada	Tipo de Ensayo	Efecto	Observaciones
Prednisolona	Cortisol	Inmunoensayo	↑ Aumento	Por similitud estructural, diagnóstico erróneo de hiperfunción
Fulvestrant	E2	Inmunoensayo	↑ Aumento	Larga vida media, interferencia por semanas/meses
Exemestano	E2	Inmunoensayo	↑ Aumento	Metabolitos estructuralmente similares
Pegvisomant	GH	Inmunoensayo	↑↓ Variable	Depende de especificidad de anticuerpos
Estatinas (atorvastatina, simvastatina, lovastatina)	Cortisol	Inmunoensayo	↑ Aumento	Posible mecanismo compensatorio

A continuación, se describirán los fármacos que interfieren con el perfil tiroideo y con el dosaje de prolactina, ya que estos son los más afectados:

b) Fármacos que Afectan la Función Tiroidea: Mecanismos y Efectos

Los medicamentos pueden interferir con la función tiroidea a través de múltiples mecanismos, desde la alteración de las pruebas de laboratorio hasta la inducción de enfermedades tiroideas francas (Dong, 2000).

Agonistas Dopaminérgicos

Los **agonistas dopaminérgicos** como la dopamina, levodopa y bromocriptina pueden suprimir agudamente los niveles de TSH a valores por debajo de lo normal pero detectables (tabla 9) (Dong, 2000). Este efecto se debe a la acción directa de la dopamina sobre los receptores dopaminérgicos en la hipófisis anterior, inhibiendo la liberación de TSH. Las **anfetaminas** también producen este efecto (tabla 9) al aumentar transitoriamente la liberación de dopamina durante 1 a 3 semanas. Los **glucocorticoides** en dosis superiores a 0.5 mg/día de dexametasona o 100 mg/día de hidrocortisona también suprimen la TSH a través de mecanismos centrales (tabla 9) (inhiben la síntesis y liberación de TRH).

Es importante destacar que los pacientes que toman estos medicamentos durante períodos prolongados no presentan reducciones sostenidas en los niveles de TSH y no desarrollan hipertiroidismo (Dong, 2000).

Antagonistas Dopaminérgicos

Por el contrario, los **antagonistas dopaminérgicos** como el clorhidrato de metoclopramida, en dosis superiores a 1 mg/kg, actúan bloqueando los receptores de dopamina pueden producir elevaciones leves en los niveles de TSH, generalmente no mayores a 10 mUI/L (tabla 9) (Dong, 2000).

Interferencia con Ensayos de Laboratorio

Fenitoína y Carbamazepina

Un fenómeno confuso para los clínicos es que los niveles terapéuticos de **fenitoína** y **carbamazepina** producen reducciones sostenidas en los niveles de T4 y T3 libre a pesar de mantener niveles normales de TSH en pacientes clínicamente eutiroideos (tabla 9) (Dong, 2000). Estos hallazgos paradójicos se deben a la interferencia de estos agentes con el ensayo de FT4, produciendo una subestimación de las concentraciones de la hormona. Por tanto, los clínicos deben confiar en el nivel de TSH más que en el nivel de FT4 al evaluar el estado tiroideo en pacientes que reciben estos medicamentos.

Inhibición de la Conversión de T4 a T3

Amiodarona

La **amiodarona** es uno de los medicamentos más complejos en términos de efectos tiroideos. Puede inhibir la conversión de T4 a T3 tanto en la circulación periférica como en la hipófisis por la enzima 5-deiodinasa (Dong, 2000). Durante la primera semana de administración de amiodarona, se observan elevaciones en los niveles de FT4, reducciones en los niveles de T3 total y un aumento transitorio en los niveles de TSH, similares a los observados con medios de contraste yodados (tabla 9).

Durante el tratamiento continuo con amiodarona, persisten las elevaciones en FT4 y las reducciones en T3 en pacientes eutiroideos. Una elevación transitoria en los niveles de TSH (<10 mUI/L) ocurre durante los primeros 3 meses de tratamiento. Por tanto, los niveles normales de FT4 y T3 en un paciente que toma amiodarona son altamente sugestivos de disfunción tiroidea franca (Dong, 2000).

Medios de Contraste Yodados

Los **medios de contraste yodados** como el ipodato, ácido iopanoico y tiropanoato también inhiben la conversión de T4 a T3. Dentro de la primer semana de la administración de ipodato, ocurren elevaciones en los niveles de FT4, reducciones en los niveles de T3 total y un aumento transitorio en los niveles de TSH (tabla 9); estos retornan a la normalidad en 2 semanas (Dong, 2000).

Betabloqueadores y Corticosteroides

Los **betabloqueadores** como propranolol (>160 mg/día), atenolol y tartrato de metoprolol, que sólo inhiben la conversión periférica de T4 a T3, interfieren mínimamente con los resultados de las pruebas de función tiroidea, produciendo pequeñas reducciones en los niveles de T3 total (tabla 9) (Dong, 2000).

Los **corticosteroides** en dosis altas (>4 mg de dexametasona) también producen reducciones en los niveles de T3 total, lo cual es útil en el manejo de la tormenta tiroidea o el hipertiroidismo severo (tabla 9)(Dong, 2000).

Enfermedad Tiroidea Inducida por Medicamentos

Hipertiroidismo Inducido por Yodo (Enfermedad de Jod-Basedow)

Los **yoduros** están presentes en muchas preparaciones, tanto de prescripción (amiodarona, medios de contraste radiográficos, povidona yodada, glicerol yodado) como de venta libre (preparaciones para la tos y resfriado, tabletas de kelp, preparaciones herbales y suplementos dietéticos) (Dong, 2000).

El **hipertiroidismo inducido por yoduros** usualmente se desarrolla dentro de 3 a 8 semanas después de un aumento en la suplementación de yoduros en personas con bocio multinodular no tóxico funcionalmente autónomo (Dong, 2000). Los síntomas hipertiroides pueden persistir durante varios meses, requiriendo terapia con tioamidas y betabloqueadores. El yodo radioactivo no es efectivo porque la carga de yodo previene la retención efectiva del yodo radioactivo.

Este fenómeno se atribuye al mal funcionamiento del bloqueo de Wolff-Chaikoff, un mecanismo autorregulatorio que normalmente protege a la glándula contra la producción excesiva de hormonas y el desarrollo de hipertiroidismo una vez que se alcanza una concentración crítica de yoduro intratiroideo (tabla 9) (Dong, 2000).

Hipotiroidismo Inducido por Yodo

El **hipotiroidismo inducido por yoduros** se desarrolla si la glándula es incapaz de "escapar" del bloqueo de Wolff-Chaikoff después de varios días para reanudar la producción normal de hormonas (tabla 9)(Dong, 2000). La terapia con T4 debe administrarse durante al menos 6 meses antes de considerar intentos de suspensión.

Amiodarona

La **amiodarona** contiene 37.5% de yodo por peso, exponiendo a los pacientes a una carga de yodo que es al menos 100 veces la ingesta diaria normal de 0.5 mg (Dong, 2000). La prevalencia general de enfermedad tiroidea inducida por amiodarona se estima entre 2% y 24%, siendo el hipotiroidismo más común que el hipertiroidismo.

Hipotiroidismo por Amiodarona

El **hipotiroidismo** se reporta en 6% a 10% de los pacientes que reciben amiodarona (tabla 9) y puede ser difícil de reconocer porque la bradicardia y el estreñimiento también son efectos secundarios comunes del uso de amiodarona (Dong, 2000). La reposición con levotiroxina es frecuentemente necesaria incluso si se suspende la amiodarona o se reduce la dosis.

Hipertiroidismo por Amiodarona

El **hipertiroidismo** se reporta en 1% a 5% de los pacientes (tabla 9). Se han identificado dos tipos de hipertiroidismo inducido por amiodarona (Dong, 2000):

- **Tipo 1:** Similar a la enfermedad de Graves, caracterizado por la presencia de anticuerpos antitiroideos

- **Tipo 2:** Una tiroiditis subaguda (sin anticuerpos antitiroideos) causada por un efecto tóxico directo sobre la glándula, produciendo una "descarga" de hormona tiroidea en la circulación

Litio

El **carbonato de litio** se concentra en la glándula tiroides e interfiere con la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, causando un aumento compensatorio en los niveles de TSH (tabla 9) (Dong, 2000). El hipotiroidismo y el hipotiroidismo subclínico se han reportado en 5% a 20% y hasta 50% de las personas que toman litio, respectivamente.

Se ha encontrado un aumento de dos veces en la incidencia de anticuerpos tiroideos en pacientes tratados con litio (24%) comparado con aquellos que no toman litio (12%) (Dong, 2000). El riesgo de anticuerpos inducidos por litio aumenta con la duración de la terapia (>2 años) y es más común en mujeres que en hombres.

Interferón Alfa

La **disfunción tiroidea** es común después del tratamiento con interferón alfa para quimioterapia o tratamiento a largo plazo de hepatitis C (Dong, 2000). La prevalencia de anomalías tiroideas durante la terapia con interferón oscila entre 2.5% y 20%. El hipotiroidismo es más común (40%-50% de los pacientes) que el hipertiroidismo (10%-30% de los pacientes) (tabla 9).

Afortunadamente, la disfunción tiroidea parece ser transitoria en la mayoría de los pacientes y el tratamiento no siempre es necesario (Dong, 2000).

Medicamentos que Afectan los Requerimientos de T4

Inductores de Enzimas Hepáticas

Los **inductores de enzimas hepáticas del citocromo P-450** como rifampina, rifabutina, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital pueden aumentar la eliminación metabólica de T4 y T3 en un 20%, lo cual no es clínicamente importante en personas eutiroideas (Dong, 2000). Sin embargo, aquellos que requieren terapia de reposición con tiroxina pueden necesitar dosis más altas para mantener el eutiroidismo (tabla 9).

Ritonavir

El **ritonavir**, un potente inhibidor e inductor mixto de enzimas hepáticas P-450, puede aumentar la glucuronidación de tiroxina, necesitando un incremento de dos veces en la dosis de tiroxina para mantener el eutiroidismo (tabla 9) (Dong, 2000).

Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

Los **inhibidores de la recaptación de serotonina** también pueden alterar los requerimientos de T4. En nueve pacientes que recibían terapia con tiroxina, se notó una elevación en los niveles de TSH y una reducción en los niveles de FT4 después de la adición de clorhidrato de sertralina, sugiriendo un aumento en el aclaramiento de tiroxina (tabla 9) (Dong, 2000).

Medicamentos que Afectan la Absorción de T4 Exógena

Varios medicamentos pueden interferir con la absorción de levotiroxina (tabla 9), incluyendo:

- **Hierro:** Reduce la eficacia de la tiroxina en pacientes con hipotiroidismo
- **Productos que contienen aluminio:** Como sucralfato, antiácidos y didanosina
- **Sulfonato de poliestireno sódico**
- **Ligadores de resinas**
- **Carbonato de calcio:** Aunque no todas las preparaciones han sido implicadas

Los pacientes deben tomar levotiroxina al menos 4 horas antes o después de tomar cualquier medicamento que pueda interferir con la absorción para minimizar esta interacción (Dong, 2000).

Tabla 9. Interferencias farmacológicas: Fármacos que afectan la función tiroidea:

Categoría	Fármaco	Efecto sobre la función tiroidea	Mecanismo / Observaciones
Agonistas dopaminérgicos	Dopamina, Levodopa, Bromocriptina, Anfetaminas, Glucocorticoides (dosis altas)	Supresión transitoria de TSH (no produce hipertiroidismo sostenido)	Acción directa sobre receptores dopaminérgicos hipofisarios inhibiendo liberación de TSH; glucocorticoides inhiben TRH.
Antagonistas dopaminérgicos	Metoclopramida (>1 mg/kg)	Elevación leve de TSH (<10 mUI/L)	Bloqueo de receptores dopaminérgicos.
AINEs (desplazamiento de T4/T3 de TBG)	Salicilatos (>2 g/día), Diclofenaco, Naproxeno	Elevación transitoria de T4 y T3 libres; disminución de TSH	Desplazamiento de hormonas tiroideas de la globulina transportadora; efecto transitorio.
Heparina (fraccionada o no)	Heparina	Elevación transitoria de T4 libre	Libera lipoproteinlipasa → ácidos grasos libres desplazan T4 de TBG; medir FT4 ≥1 h post infusión IV o ≥10 h tras HBPM.

Furosemida (IV >80 mg/día)	Furosemida	Elevación transitoria de FT4	Desplazamiento de hormonas tiroideas de TBG.
Fenitoína y Carbamazepina	Fenitoína, Carbamazepina	Reducción aparente de T4/T3 libres (TSH normal)	Interferencia analítica en ensayos de FT4; no refleja estado clínico.
Inhibidores de conversión T4→T3	Amiodarona	Aumenta FT4, disminuye T3, eleva transitoriamente TSH (<10 mUI/L)	Inhibe 5-deiodinasa en periferia e hipófisis; puede inducir hipo o hipertiroidismo.
	Medios de contraste yodados (ipodato, ácido iopanoico, tiropanoato)	Igual que amiodarona	Efecto reversible en 2 semanas.
	Betabloqueadores (propranolol >160 mg/día, atenolol, metoprolol)	Pequeña reducción T3 total	Inhiben conversión periférica.
	Corticoides (>4 mg dexametasona)	Reducción T3 total	Útil en tormenta tiroidea/hipertiroidismo severo.
Hipertiroidismo inducido por yodo (Jod-Basedow)	Amiodarona, medios de contraste, povidona yodada, suplementos yodados	Hipertiroidismo 3–8 semanas tras aumento de yodo	Fallo en bloqueo de Wolff–Chaikoff.
Hipotiroidismo inducido por yodo	Amiodarona, altas dosis de yodo	Hipotiroidismo persistente	Incapacidad de escapar del bloqueo Wolff–Chaikoff; requiere tiroxina ≥6 meses.
Hipotiroidismo por amiodarona	Amiodarona	Hipotiroidismo (6–10%)	Exceso de yodo; requiere levotiroxina.
Hipertiroidismo por amiodarona	Amiodarona	Hipertiroidismo (1–5%)	Tipo 1: Graves-like (Ac antitiroideos); Tipo 2: tiroiditis tóxica.

Litio	Carbonato de litio	Hipotiroidismo (5–20%), subclínico hasta 50%	Inhibe síntesis y liberación de hormonas; aumenta TSH; eleva Ac antitiroideos.
Interferón alfa	Interferón alfa	Hipotiroidismo (40–50%), hipertiroidismo (10–30%)	Disfunción tiroidea frecuente, usualmente transitoria.
Inductores enzimáticos (aumentan requerimientos de T4)	Rifampina, Rifabutina, Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital	Necesidad de mayor dosis de tiroxina	Aumentan metabolismo hepático (CYP450).
Ritonavir	Ritonavir	Incremento en dosis de T4 (hasta 2x)	Aumenta glucuronidación de tiroxina.
ISRS (alteran requerimientos)	Sertralina	Aumenta TSH, reduce FT4	Aumenta aclaramiento de tiroxina.
Interferencia en absorción de levotiroxina	Hierro, aluminio (antiácidos, sucralfato, didanosina), resinas, carbonato de calcio	Disminuye absorción de tiroxina	Tomar levotiroxina ≥ 4 h antes/después del fármaco.

NOTA: en esta tabla se presentan los principales fármacos que pueden interferir en la medición del perfil tiroideo, sus mecanismos de acción y sus efectos. **TSH:** Hormona estimulante de la tiroides (Thyroid-Stimulating Hormone); **TRH:** Hormona liberadora de tirotrópina (Thyrotropin-Releasing Hormone); **T4:** Tiroxina; **T3:** Triyodotironina; **FT4:** Tiroxina libre (Free T4); **FT3:** Triyodotironina libre (Free T3); **TBG:** Globulina fijadora de tiroxina (Thyroxine-Binding Globulin); **HBPM:** Heparina de bajo peso molecular; **IV:** Intravenoso/a; **CYP450:** Citocromo P450 (sistema enzimático hepático); **ISRS:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; **AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos.

c). Fármacos que afectan la evaluación de Prolactina

Numerosos medicamentos pueden interferir con los resultados de prolactina, generando interpretaciones erróneas (Adad et al., 2023). Se mencionan a continuación varios fármacos que generan interferencia en el dosaje:

Fármacos que provocan aumento en el dosaje de Prolactina

Antipsicóticos

Antipsicóticos Típicos

Los antipsicóticos típicos (APT) constituyen el grupo de fármacos que más interfiere en el dosaje de prolactina. Su mecanismo principal de acción involucra el antagonismo de los receptores dopaminérgicos D2, lo que resulta en una disminución del control inhibitorio de la dopamina sobre la liberación de prolactina (tabla 10)(Adad et al., 2023).

- **Haloperidol:** Actúa como antagonista de los receptores D2, produciendo una elevación significativa de los niveles de prolactina con una prevalencia de hiperprolactinemia del 70-100% (Adad et al., 2023; Fyfe et al., 2019).
- **Clorpromazina:** Mediante el bloqueo de receptores dopaminérgicos D2, genera hiperprolactinemia en el 40-90% de los pacientes tratados (Adad et al., 2023; Adams et al., 2007).
- **Tioridazina:** Su mecanismo de acción similar a otros APT resulta en una prevalencia de hiperprolactinemia del 70-100% (Adad et al., 2023; Sultana et al., 2007).

Antipsicóticos Atípicos

Los antipsicóticos atípicos (APA) presentan mecanismos de acción más complejos, combinando el antagonismo dopaminérgico con efectos serotoninérgicos.

- **Risperidona:** A pesar de ser un APA, puede provocar marcada hiperprolactinemia en el 70-100% de los pacientes, pudiendo alcanzar valores superiores a 300 ng/ml, dependiente de la dosis (Adad et al., 2023). Su mecanismo involucra principalmente el antagonismo de receptores D2 con menor efecto sobre receptores serotoninérgicos (tabla 10).
- **Amisulprida:** Actúa como antagonista selectivo de receptores D2 y D3, con una prevalencia de hiperprolactinemia (tabla 10) del 78-100% (Adad et al., 2023; Prasannakumar et al., 2023).
- **Olanzapina:** Su mecanismo combina antagonismo D2 con efectos sobre receptores 5-HT2A, resultando en una menor prevalencia de hiperprolactinemia (13-43%) comparada con otros antipsicóticos (tabla 10) (Adad et al., 2023).

Antidepresivos

El mecanismo por el cual los antidepresivos causan hiperprolactinemia no se comprende completamente, aunque se postula que involucra la estimulación de neuronas GABAérgicas ubicadas cerca de las células dopaminérgicas tuberoinfundibulares (TIDA) por acción de la serotonina (5-HT). Esta estimulación conduciría a la inhibición del control inhibitorio de la dopamina sobre la prolactina (tabla 10)(Adad et al., 2023; Coker & Taylor, 2010).

- **Clomipramina:** Provoca aumentos de prolactina del 50% en pacientes tratados, siendo el APA con mayor efecto sobre estos niveles (Adad et al., 2023).
- **Amitriptilina y Desipramina:** Generan aumentos leves en comparación con clomipramina, con mecanismos similares de modulación serotoninérgica (Adad et al., 2023).
- **Inhibidores de la Monoaminoxidasa:** La parigilina y la clorgilina aumentan la prolactina en un 50% mediante la alteración del metabolismo de neurotransmisores (Adad et al., 2023).

- **Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS):** Muestran un aumento mínimo de los niveles de prolactina, con efectos generalmente clínicamente no significativos (Adad et al., 2023).

Inhibidores de la Bomba de Protones

Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) actúan principalmente sobre los receptores dopaminérgicos D2, inhibiéndolos total o parcialmente. La interferencia sobre otros receptores dopaminérgicos (D1, D3 y D4) también contribuye a la inducción de la secreción de prolactina (tabla 10). Adicionalmente, la vía serotoninérgica podría ser otro mecanismo de hiperprolactinemia inducida por IBP, junto con una posible disminución del clearance de prolactina que aumentaría los niveles plasmáticos (Adad et al., 2023; Ashfaq et al., 2022).

- **Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol:** Todos comparten mecanismos similares de interferencia, aunque la evidencia disponible se limita principalmente a terapias de corto plazo (Adad et al., 2023).

Antieméticos

- **Metoclopramida:** Actúa como antagonista de los receptores dopaminérgicos D2 y receptores serotoninérgicos 5-HT3. Su facilidad para atravesar la barrera hematoencefálica permite que genere hiperprolactinemia (tabla 10), la cual puede aparecer entre el día 3 y 14 de administración, disminuye con el uso crónico y desaparece con la suspensión. Su vida media es de 5 a 8 horas tras administración oral (Adad et al., 2023; Shakhatreh et al., 2019).
- **Domperidona:** Por su capacidad antagonista dopaminérgica genera aumento de prolactina (tabla 10), lo que permite su uso como galactogogo. Es bien tolerada para inducir lactancia en diversas situaciones clínicas, con dosificación típica de 10 mg tres veces al día durante 4 a 10 días (Adad et al., 2023; Drugs and Lactation Database, 2023).

Antihipertensivos

- **Metildopa:** Es un agonista α 2-adrenérgico de acción central que, a través de la reducción del nivel de dopamina, altera el sistema de recompensa y aumenta la liberación de prolactina (tabla 10). Es utilizada especialmente en el tratamiento de preeclampsia e hipertensión gestacional (Adad et al., 2023; Wiciński et al., 2020).
- **Telmisartán:** Este antagonista de receptores de angiotensina II (ARAII), administrado a dosis de 80 mg/día, aumenta significativamente los niveles de prolactina (tabla 10) dentro de los valores de referencia como parte de un enfoque terapéutico integral (Adad et al., 2023; Chmyr, 2022).
- **Verapamilo:** Como bloqueante de canales de calcio, también causa hiperprolactinemia farmacológica (tabla 10), aunque el mecanismo exacto no está completamente elucidado (Adad et al., 2023).

Terapia Hormonal

- **Estrógenos:** Las exposiciones prolongadas a estrógenos, como las administradas en anticonceptivos orales o terapias hormonales cruzadas, inducen hiperprolactinemia mediante la producción de hiperplasia y aumento de las células lactotropas (tabla 10). Este efecto es particularmente relevante en la medicina transgénero, donde las terapias no supervisadas pueden generar complicaciones significativas (Adad et al., 2023; Ministerio de Salud de la Nación, 2020).

Opioides

Los opioides ejercen un efecto estimulante sobre la secreción de prolactina (tabla 10), donde la β -endorfina es la más potente estimuladora. Aunque algunos estudios sugieren que los péptidos opioides endógenos ejercen su acción directamente en las neuronas TIDA, esto permanece controvertido debido a que pocas de estas neuronas reciben aportes directos de β -endorfina (Adad et al., 2023).

- **Morfina y agonistas:** Inducen aumento en la secreción de prolactina con efecto máximo entre 10 y 30 minutos. La caracterización de la vía del neurotransmisor no está clara, pero podrían estar involucrados receptores de serotonina, acetilcolina y opiáceos (Adad et al., 2023; Priou et al., 1995).

Otras Sustancias que Aumentan Prolactina

- **Sustancias psicoactivas:** Un estudio doble ciego controlado con placebo observó que la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) y psilocibina aumentan la concentración de prolactina y cortisol. Esto se debe a que ambas sustancias actúan estimulando los receptores de serotonina 5-HT_{2A}, aunque el LSD también actúa sobre receptores dopaminérgicos D₁-D₃ (tabla 10) (Holze et al., 2022).
- **Metales pesados y químicos:** Se evidencian otras causas que producen hiperprolactinemia, incluyendo exposición a metales pesados (manganeso, mercurio orgánico, cadmio, uranio, arsénico, bario) y sustancias químicas (estireno y percloroetileno) (tabla 10) (Adad et al., 2023).
- **Hierbas medicinales:** Ciertas hierbas como Echinacea purpurea, Hypericum perforatum, Pueraria isoflavona y Cimicifuga racemosa también pueden afectar los niveles de prolactina (tabla 10) (Adad et al., 2023).

Fármacos que provocan disminución en el dosaje de prolactina

Antipsicóticos Atípicos con Efecto Reductor

- **Clozapina:** Presenta un perfil único con mínimo efecto sobre los niveles de prolactina (0-5% de prevalencia de hiperprolactinemia) debido a su baja afinidad por receptores D₂ en la región tuberoinfundibular (tabla 10)(Adad et al., 2023).
- **Aripiprazol:** Actúa como agonista parcial de receptores D₂ y antagonista 5-HT_{2A}, lo que paradójicamente puede disminuir los niveles de prolactina (tabla 10). Diversos metaanálisis han demostrado su eficacia como tratamiento adyuvante para la hiperprolactinemia inducida por otros antipsicóticos (Adad et al., 2023; Lu et al., 2022; Zhang et al., 2021).

Antiparkinsonianos

Los antiparkinsonianos como la L-DOPA, amantadina, bromocriptina y deprenil aumentan el tono dopaminérgico, actuando como agonistas de receptores dopaminérgicos o reduciendo su degradación, consecuentemente disminuyendo la secreción de prolactina (tabla 10) (Adad et al., 2023; Ministerio de Salud de Chile, 2010).

Antagonistas Opioides

- **Naloxona:** Como antagonista opioide, su administración retrasa y disminuye los niveles de prolactina nocturnos de manera efectiva debido al aumento de dopamina (tabla 10) (Adad et al., 2023; Seilicovich et al., 1985).

FÁRMACOS QUE PUEDEN GENERAR INTERFERENCIA ANALÍTICA

Biotina

Como se mencionó antes la biotina puede interferir en técnicas de inmunoensayo basadas en el sistema biotina-estreptavidina. Esta interferencia puede producir resultados falsamente elevados o falsamente disminuidos dependiendo del diseño específico del inmunoensayo utilizado (tabla 10). Se recomienda suspender la ingesta de suplementos al menos 48 horas antes de la extracción sanguínea para eliminar la mayoría de interferencias. En casos de tratamiento experimental con dosis elevadas que no pueden suspenderse, se debe utilizar un inmunoensayo que no tenga biotina en su diseño (Adad et al., 2023; Samarasinghe et al., 2017).

Tabla 10. Interferencias farmacológicas: Fármacos que afectan la evaluación de prolactina:

Categoría	Fármaco	Efecto sobre Prolactina	Mecanismo de Acción
Antipsicóticos típicos	Haloperidol	Aumento	Antagonista D2, bloquea inhibición dopaminérgica.
	Clorpromazina	Aumento	Bloqueo D2, inhibición dopaminérgica
	Tioridazina	Aumento	Antagonismo D2.
	Pimozida, Tiotixeno, Flupentixol	Aumento	Antagonismo D2.
Antipsicóticos atípicos	Risperidona	Aumento	Antagonismo D2, leve efecto serotoninérgico.

	Amisulprida	Aumento	Antagonista D2/D3.
	Olanzapina	Aumento leve	Antagonismo D2 y 5-HT2A.
	Quetiapina	Aumento mínimo	Baja afinidad D2.
	Clozapina	Efecto mínimo	Muy baja afinidad D2 tuberoinfundibular.
	Aripiprazol	Disminución	Agonista parcial D2 y antagonista 5-HT2A.
Antidepresivos	Clomipramina	Aumento	Estimulación GABAérgica por serotonina, inhibición dopaminérgica.
	Amitriptilina, Desipramina	Aumento leve	Modulación serotoninérgica sobre neuronas TIDA.
	Parigilina, Clorgilina (IMAO)	Aumento	Inhibición MAO, altera metabolismo de neurotransmisores.
	ISRS	Aumento mínimo	Efectos serotoninérgicos leves.
IBP	Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol	Aumento	Inhibición D2, D1, D3 y D4; posible vía serotoninérgica; disminuye clearance de prolactina.
Antieméticos	Metoclopramida	Aumento	Antagonista D2 y 5-HT3, atraviesa BHE, efecto días 3–14.
	Domperidona	Aumento	Antagonista dopaminérgico, menor efecto que metoclopramida
Antihipertensivos	Metildopa	Aumento	Agonista α_2 central, reduce dopamina.

	Telmisartán	Aumento	Antagonista ARA II.
	Verapamilo	Aumento	Bloqueante de canales de calcio.
Terapia hormonal	Estrógenos (anticonceptivos, terapia cruzada)	Aumento	Hiperplasia de lactotropos.
Opioides	Morfina y agonistas	Aumento	Estímulo serotoninérgico, acetilcolina y receptores opiáceos; β -endorfina potente.
	Naloxona	Disminución	Antagonista opioide, aumenta dopamina y reduce prolactina nocturna.
Antiparkinsonianos	L-DOPA, Amantadina, Bromocriptina, Deprenil	Disminución	Aumentan tono dopaminérgico, agonistas o inhibidores de degradación.
Suplementos	Biotina (dosis altas)	Interferencia técnica	Interfiere en inmunoensayos biotina-estreptavidina; falsos resultados.
Sustancias psicoactivas	LSD, Psilocibina	Aumento	Estimulación 5-HT _{2A} ; LSD actúa también en D ₁ -D ₃ .
	Alcohol (crónico)	Aumento	Hipertrofia lactotropos en cirrosis.
Otros	Metales pesados (Hg, Cd, Mn)	Aumento	Posible toxicidad dopaminérgica.
	Hierbas (Echinacea, Hypericum)	Aumento	Efecto sobre neurotransmisores.

NOTA: en esta tabla se presentan los principales fármacos que pueden interferir con el dosaje de prolactina, sus mecanismos de acción y sus efectos. **D2, D1, D3, D4:** Receptores dopaminérgicos tipo 2, 1, 3 y 4; **5-HT_{2A}, 5-HT₃:** Receptores de serotonina subtipo 2A y 3;

TIDA: Neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares; **ARAI:** Antagonista de receptores de angiotensina II; **BHE:** Barrera hematoencefálica

2. MODIFICACIÓN DE PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

Otra fuente indirecta de interferencia farmacológica se relaciona con el uso de medicamentos que modifican la concentración de proteínas transportadoras o la biodisponibilidad hormonal.

Antiinflamatorios No Esteroides

Los **AINES**, incluyendo salicilatos en dosis superiores a 2 g/día, salicilato (1.5-3 g/día), diclofenaco y naproxeno, pueden desplazar las hormonas tiroideas de la TBG (globulina fijadora de tiroxina), elevando transitoriamente las concentraciones de FT4 y FT3 y deprimiendo los niveles de TSH (tabla 9)(Dong, 2000). En estos casos, los niveles aparentes de hormona libre pueden no reflejar con fidelidad el estado tiroideo del paciente, (Paczkowska et al., 2020). Este efecto es temporal, ya que, durante la administración continua del medicamento, los niveles de FT4, FT3 y TSH retornan a la normalidad.

El ácido salicílico junto con otros fármacos que desplazan las hormonas de sus proteínas de transporte, también puede inducir artefactos analíticos, particularmente cuando se emplean inmunoensayos incapaces de distinguir entre la hormona libre y la total. En estos casos, los niveles aparentes de hormona libre pueden no reflejar con fidelidad el estado tiroideo del paciente, enmascarando condiciones como hipotiroidismo o hipertiroidismo (tabla 11) (Paczkowska et al., 2020).

Heparina

La heparina, tanto en su forma fraccionada como no fraccionada, puede interferir con la interpretación de la función tiroidea, produciendo una elevación asintomática de la fracción libre de hormonas tiroideas (tabla 9 y 11). Se han sugerido algunos posibles mecanismos que podrían justificar este hecho. Dicha elevación pudiera estar causada por la liberación de la lipoproteinlipasa del endotelio vascular debido a la heparina; como consecuencia de ello, se produciría la elevación de ácidos grasos libres que inhibirían la unión de las hormonas tiroideas a sus proteínas transportadoras plasmáticas (Dong, 2000; Jaume et al., 1996).

Esto produce un desplazamiento de la T4 de la TBG, aumentando transitoriamente la fracción libre de hormona y pudiendo inducir falsos resultados de FT4 elevados (tabla 9). Estos efectos son especialmente notables cuando el muestreo se realiza poco después de la administración del fármaco (Paczkowska et al., 2020) y depende de la concentración sérica del fármaco (Lauro et al., 2020).

Para evitar la interferencia con los resultados de laboratorio, los niveles de FT4 deben medirse 1 hora o más después de la administración intravenosa o 10 horas o más después de administrar heparina de bajo peso molecular.

Furosemida

La **furosemida intravenosa** en dosis superiores a 80 mg/día también puede causar desplazamiento de hormonas tiroideas de la TBG, produciendo elevaciones transitorias en FT4 (tabla 9) (Dong, 2000).

Anticonceptivos orales y estrógenos:

El etinilestradiol (EE), componente más frecuente en los AOC (anticonceptivos orales combinados), ejerce un fuerte impacto metabólico ya que aumenta la síntesis de varias proteínas hepáticas, incluida la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) y la CBG (globulina transportadora de corticoesteroides) y la TBG (Fung, 2023), alterando la fracción libre de hormonas como To, T4 y cortisol (tabla 11) (Ismail et al., 2002). Si no se mide específicamente la fracción libre, puede haber una sobreestimación o subestimación del estado hormonal del paciente (Alfayate & Mauri, 2008; Díaz Molina et al., 2023; Tate & Ward, 2020).

Tabla 11. Interferencias farmacológicas: Modificación de proteínas transportadoras

Fármaco	Proteína Afectada	Hormonas Impactadas	Efecto
Anticonceptivos orales	SHBG, TBG	To, T4	↑ Aumento
Estrógenos	SHBG, TBG	To, T4	↑ Aumento
Glucocorticoides	SHBG, TBG	To, T4	↑ Aumento
Heparinas de bajo peso molecular	TBG	FT4	↑ Aumento
Ácido salicílico	Proteínas de transporte	Hormonas tiroideas	↑ Aumento

3. INDUCCIÓN DE ANTICUERPOS POR TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Ciertos tratamientos farmacológicos pueden inducir la producción de anticuerpos anti-análisis, como los anticuerpos heterófilos, los HAMA o los anticuerpos anti-hormona. Aunque su aparición puede estar relacionada también con procesos autoinmunes, muchos de estos anticuerpos surgen como consecuencia de exposiciones a fármacos terapéuticos, como proteínas recombinantes o tratamientos con anticuerpos monoclonales (Tate & Ward, 2020).

Anticuerpos monoclonales terapéuticos: Los tratamientos con anticuerpos monoclonales (como los inhibidores de puntos de control inmunitarios en oncología) pueden inducir la producción de anticuerpos heterófilos como los HAMA (Díaz Molina et al., 2023). Estos anticuerpos pueden provocar resultados falsamente elevados o reducidos al unirse de forma inespecífica a los anticuerpos del ensayo (anticuerpos de origen animal), simulando o bloqueando la señal del analito (Lauro et al., 2020).

Esta interferencia puede producir resultados erróneos en múltiples ensayos hormonales de forma simultánea, como ocurrió en un paciente tratado por melanoma metastásico con elevaciones falsas de FT4 (Ghazal et al., 2022). Este efecto fue demostrado también en pacientes con pruebas de hCG alteradas sin correlato clínico, lo que derivó en tratamientos innecesarios como laparoscopias e incluso histerectomías (Alfayate & Mauri, 2008).

Anticuerpos específicos contra hormonas terapéuticas: Ciertos tratamientos pueden inducir la producción de anticuerpos anti-análisis específicos, como anticuerpos anti-insulina, anti-GH o anti-EPO (eritropoyetina), que se observan comúnmente en pacientes tratados con estas hormonas. Estos anticuerpos pueden interferir en los inmunoensayos modificando la señal detectada, lo que genera mediciones erróneas de las concentraciones hormonales (Díaz Molina et al., 2023; Lauro et al., 2020).

4. INTERFERENCIAS ENZIMÁTICAS

Asfotasa alfa: El tratamiento con asfotasa alfa, una fosfatasa alcalina recombinante, puede interferir en los inmunoensayos que utilizan esta enzima como marcador, como ocurre en la determinación de To, llevando a resultados falsamente bajos por el exceso de señal generado en un ensayo competitivo (tabla 12)(Ghazal et al., 2022).

Tabla 12. Interferencias farmacológicas: Interferencias enzimáticas

Fármaco	Hormona Afectada	Efecto	Observaciones
Asfotasa alfa	Testosterona	↓ Disminución	Exceso de señal en ensayo competitivo

La falta de estandarización entre los fabricantes de reactivos y plataformas de análisis complica la comparación de resultados entre distintos laboratorios, sobre todo cuando se trata de interferencias farmacológicas no detectadas. En este contexto, la historia clínica del paciente, incluyendo el uso de suplementos o medicamentos recientes, se convierte en un dato fundamental para orientar la interpretación (Tate & Ward, 2020).

En conclusión, las interferencias farmacológicas en inmunoensayos hormonales representan un desafío clínico-laboratorial importante. El conocimiento de los medicamentos en uso, así como de los mecanismos de interferencia asociados, es esencial para interpretar adecuadamente los resultados analíticos y evitar errores diagnósticos. Ante resultados discordantes con la clínica, debe considerarse la posibilidad de interferencias farmacológicas y, si es posible, confirmarse mediante métodos alternativos como la espectrometría de masas o la repetición del análisis tras una suspensión del fármaco (Ghazal et al., 2022).

INTERFERENCIAS POR FORMACIÓN DE MACROMOLÉCULAS

Las macro-hormonas son formas de hormonas que se han unido a otras proteínas plasmáticas, comúnmente inmunoglobulinas, formando complejos de alto peso molecular (Haddad et al., 2019; Paczkowska et al., 2020). Debido a su tamaño, estos complejos tienen una depuración más lenta del plasma y pueden ser detectados por los inmunoensayos de manera diferente a la hormona libre, llevando a resultados falsamente elevados.

Macro-Prolactina

Es el complejo de prolactina con inmunoglobulinas (frecuentemente IgG). Aunque tiene una actividad biológica limitada, es reconocida por muchos inmunoensayos, lo que lleva a resultados de prolactina total falsamente elevados (tabla 13) en pacientes asintomáticos o discordantes con la clínica. Esto puede conducir a investigaciones y tratamientos innecesarios (Haddad et al., 2019; Adad et al., 2023; Ghazal et al., 2022).

Detección: La detección de macroprolactina se realiza comúnmente mediante precipitación con PEG (Adad et al., 2023; Haddad et al., 2019; Ward et al., 2017). El PEG produce precipitación de la macroprolactina del suero, y el informe final incluye el porcentaje de prolactina recuperada, si éste porcentaje es bajo, indica presencia de macroprolactina.

Macro-TSH

Similar a la macroprolactina, son complejos de TSH con inmunoglobulinas que son biológicamente menos activos. Se ha descrito que la macro-TSH es una causa de TSH falsamente elevada (tabla 13), lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo de hipotiroidismo primario subclínico o franco y a tratamientos innecesarios con levotiroxina (Larsen et al., 2021; Paczkowska et al., 2020).

Detección: La precipitación con PEG es una técnica utilizada para la detección de macro-TSH, ya que el PEG precipita las proteínas de alto peso molecular, permitiendo medir la TSH monomérica (verdadera) en el sobrenadante (Larsen et al., 2021).

Otras Macro-Hormonas

De manera similar, se pueden identificar macro-FSH, macro-LH, macro-PTH, macro-calcitonina, aunque son menos comunes (tabla 13) (Ghazal et al., 2022).

Tabla 13. Interferencias por formación de macromoléculas

Macro-Hormona	Composición	Detección por Inmunoensayo	Actividad Biológica	Consecuencia Clínica
Macroprolactina	Prolactina + IgG	↑ Aumentada	↓ Limitada	Falsa hiperprolactinemia, tratamientos innecesarios

Macro-Hormona	Composición	Detección por Inmunoensayo	Actividad Biológica	Consecuencia Clínica
Macro-TSH	TSH + Inmunoglobulinas	↑ Aumentada	↓ Reducida	Falso hipotiroidismo, tratamiento innecesario con levotiroxina
Macro-FSH/LH	FSH/LH + Inmunoglobulinas	↑ Aumentada	↓ Reducida	Interpretación errónea del estado gonadal

INTERFERENCIAS CLASIFICADAS SEGÚN EL EJE HORMONAL IMPLICADO
ESTRATEGIAS ESPECÍFICAS PARA CASOS PARTICULARES

1. Interferencias en Hormonas Tiroideas

- **TIROGLOBULINA:** ATG Y HAbs.
- **TSH:** Anticuerpos, Biotina, Macro-TSH, FR, Anticuerpos Anti-rutenio, Anticonceptivos.
- **T3 y T4:** Biotina, Anticuerpos anti T4 o T3, Anticonceptivos Hormonales.

2. Interferencias en Hormonas del Eje Adrenal: Cortisol: CLU, Cortisol Salival, Cortisol en Cabello.

3. Interferencias en Hormonas del Eje Gonadal

- **Gonadotropinas: LH Y FSH:** Variantes Inmunológicas, Reactividad Cruzada, Interferencias Específicas en FSH, Efecto Gancho
- **Estradiol:** Danazol, HAbs, Reactividad Cruzada
- **Testosterona:** Variabilidad entre Métodos, Danazol, Reactividad Cruzada

4. Interferencias en hCG: Pruebas Rápidas (POCT) y Métodos Automatizados

5. Interferencias en Hormona de Crecimiento y Metabólicas

Hormona de Crecimiento: Heterogeneidad Molecular, GHBP, Variabilidad entre Métodos

Insulina: Interferencias Preanalíticas e Inmunológicas, AAI, Análogos de Insulina

6. Interferencias en el eje de Prolactina: Efecto Gancho, Macroprolactina, Interferencias Farmacológicas

7. Interferencias en el eje de PTH

Referencias de siglas: ATG: anticuerpos anti tiroglobulina, HAbs: Anticuerpos heterófilos, FR: factor reumatoideo, CLU: cortisol libre urinario, POCT: point of care test, GHBP: proteínas de unión a GH, AAI: anticuerpos anti insulina, PTH: parathormona.

Sección 2

1. Interferencias en Hormonas Tiroideas

TIROGLOBULINA

Interferencias por ATG

Como se mencionó en la sección 1, la medición de la Tg, una proteína específica del tejido tiroideo, es clave en el seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides. Esta determinación puede estar interferida por la presencia de ATG, incluso en niveles bajos. Estos anticuerpos forman complejos inmunes con la Tg circulante, dificultando su detección en inmunoensayos tipo "sandwich" (García-Agudo et al., 2015; Guastapaglia et al., 2024). Esto pone en cuestión la fiabilidad de la Tg como marcador cuando los ATG están presentes, sugiriendo que la supuesta "indetectabilidad" de la Tg podría reflejar un resultado falsamente bajo, con el riesgo de subestimar una posible persistencia o recurrencia tumoral. Asimismo, cabe mencionar que, si bien los ATG endógenos pueden causar interferencias de falsos negativos en los ensayos inmunométricos, puede causar resultados falsos positivos en los radioinmunoensayos.

Interferencias por Anticuerpos Heterófilos

Una de las interferencias más relevantes en el dosaje de Tg es la producida por los anticuerpos heterófilos (HABs), los cuales pueden unirse a los anticuerpos utilizados en los inmunoensayos tipo "sandwich" y generar resultados falsamente positivos o, con menor frecuencia, falsamente negativos (Guastapaglia et al., 2024).

En el estudio presentado por Guastapaglia y colaboradores (2024), se describen dos casos clínicos en los que pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT), pese a haber alcanzado una respuesta excelente al tratamiento, presentaron elevaciones inexplicadas de Tg en la plataforma Access (Beckman Coulter). Las imágenes diagnósticas no evidenciaban recurrencia tumoral, y el estudio posterior reveló que los niveles de Tg medidos mediante el inmunoensayo Elecsys (Roche) y por espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida (LC-MS/MS) eran indetectables, lo que confirmó la interferencia por HABs.

La literatura muestra que la interferencia por HABs no es infrecuente. Preissner et al. (2003) informaron una tasa de interferencia del 3% en muestras analizadas con la plataforma Access. Otras investigaciones, como las de Giovanella et al. (2009) y Verburg et al. (2010), también han documentado interferencias tanto positivas como negativas en diferentes plataformas.

Otra práctica, aunque controversial, realizada en la práctica clínica es el "porcentaje de recuperación de Tg", la cual permite evaluar la posible interferencia de los ATG en la medición de Tg sérica. Para realizar esta prueba, se utiliza una muestra con una cantidad conocida de Tg y se mezcla en cantidad iguales con el suero del paciente; luego se calcula mediante una fórmula cuánto se recupera de la tiroglobulina de concentración conocida. Una recuperación en el rango de 80-120% indicaría que no hay interferencia significativa de los ATG (Clark & Franklyn, 2012).

Recomendaciones ante Sospecha de Interferencia por anticuerpos en el dosaje de Tg

El abordaje recomendado ante la sospecha de interferencia por HABs incluye:

- Realización de diluciones seriadas para evaluar la linealidad
- Uso de reactivos bloqueadores de HABs
- Repetición de la medición en una plataforma distinta

- Utilización de métodos alternativos como la LC-MS/MS (Haddad et al., 2019; Bolstad et al., 2013)

La LC-MS/MS se perfila como la opción más confiable cuando está disponible, permitiendo cuantificar directamente la Tg a través de la identificación de péptidos específicos tras digestión enzimática con tripsina, eliminando la interferencia de HAbs al degradar también los anticuerpos presentes en la muestra.

El abordaje recomendado ante la sospecha de interferencia por ATG incluye:

- La medición de Tg en el seguimiento del CDT debe ir siempre acompañado de la medición de ATG
- Comentario en el informe de Tg: "no es confiable en caso de ATG positivo"
- Confirmar con un método alternativo (LC-MS/MS)
- Prueba de recuperación de Tg: baja recuperación indica interferencia, pero la recuperación normal no excluye la interferencia.

Ver en Anexo: Tabla 14 - Interferencias en Tiroglobulina

TSH

La medición de TSH mediante inmunoanálisis es el método inicial de elección en la evaluación funcional del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. La TSH, determinada por métodos no competitivos tipo "sandwich", es particularmente vulnerable a interferencias (Favresse et al., 2018; Jiménez García et al., 2021; Mauri Dot & Alfayate Guerra, 2013).

Interferencias por Anticuerpos

HAbs y HAMA: La interferencia por HAbs y HAMA puede alterar las mediciones dependiendo de la plataforma utilizada. En los ensayos tipo "sandwich", estos anticuerpos pueden generar un puente artificial entre los anticuerpos de captura y detección, generando una señal falsa de presencia de TSH, llevando a una sobreestimación de sus niveles (Favresse et al., 2018; Granada & Rodríguez Espinosa, s.f.). Su prevalencia se estima entre 0,2 y 15% de la población.

Biotina

En la medición de TSH mediante inmunoanálisis tipo "sandwich", el exceso de biotina en sangre puede producir falsos valores bajos de TSH, simulando un estado de hipertiroidismo. Esto se debe a que la biotina libre interfiere en la unión del complejo analito-anticuerpo a la fase sólida mediada por estreptavidina (Esteban Jiménez et al., 2020).

Macro-TSH

La macro-TSH representa una interferencia poco frecuente pero relevante. Su presencia se asocia con resultados persistentemente elevados de TSH en pacientes clínicamente eutiroides (Larsen et al., 2021). Esta forma inactiva de la hormona estimula erróneamente la interpretación de hipotiroidismo subclínico, especialmente en mujeres jóvenes. Se detecta por precipitación con PEG y se confirma por cromatografía en gel-filtración.

Factor Reumatoideo

El FR, una IgM anti-IgG humana, puede inducir errores en inmunoanálisis no competitivos, ya que puede unirse a los anticuerpos del reactivo, generando resultados ligeramente elevados de TSH (Mauri Dot & Alfayate Guerra, 2013; Ramos-Leví et al., 2012).

Anticuerpos Anti-rutenio

Los anticuerpos anti-rutenio interfieren en los inmunoensayos de ECLIA (sistemas Roche®), afectando los resultados de TSH, FT4 y FT3. Dependiendo del diseño del ensayo, esta interferencia puede generar valores falsamente bajos o altos de TSH (Mauri Dot & Alfayate Guerra, 2013).

Anticonceptivos Hormonales

La medición de TSH puede verse indirectamente alterada por el uso de anticonceptivos hormonales, principalmente aquellos que contienen estrógenos. Estos compuestos incrementan la concentración de TBG, modificando el equilibrio entre hormonas libres y totales, afectando la retroalimentación que regula la secreción de TSH (Benardete-Harari et al., 2015). Véase además la sección *b* de interferencias farmacológicas (*Fármacos que Afectan la Función Tiroidea: Mecanismos y Efectos*).

Ver en Anexo: Tabla 15 - Interferencias en TSH

T3 y T4

Las hormonas tiroideas libres, FT3 y FT4, se determinan habitualmente mediante inmunoensayos competitivos. Favresse et al. (2018) señalan que entre las principales interferencias se encuentran: HAbs, anticuerpos anti-analito, biotina, anticuerpos antiestreptavidina/antirutenio y alteraciones en las proteínas transportadoras.

Biotina

Como ya se mencionó antes una interferencia frecuente en la última década es la producida por la biotina (Jiménez García et al., 2021). La biotina, tomada en dosis elevadas (> 5 mg/día), interfiere en los ensayos que utilizan el sistema biotina-estreptavidina, generando resultados falsamente elevados de FT4 y FT3, y falsamente bajos de TSH (Favresse et al., 2018; Mauri Dot & Alfayate Guerra, 2013). Esto puede simular un hipertiroidismo severo en pacientes eutiroideos (Esteban Jiménez et al., 2020).

Anticuerpos contra T4 o T3

Otro mecanismo relevante es la presencia de anticuerpos dirigidos contra T4 o T3, como los observados en pacientes con enfermedades autoinmunes. Los autoanticuerpos anti-T4 pueden unirse a la hormona marcada o endógena, generando artefactos que simulan concentraciones hormonales alteradas. Aunque su prevalencia es baja en la población general (1,8%), puede alcanzar hasta el 30% en personas con enfermedad tiroidea autoinmune (Mauri Dot & Alfayate Guerra, 2013).

Anticonceptivos Hormonales

Los anticonceptivos hormonales, particularmente aquellos con estrógenos, aumentan la síntesis hepática de TBG, generando una mayor fijación de T4 y un aumento de T4 total sin alterar los niveles de T4 libre. Esto da lugar a una hipertiroxinemia eutiroidea, caracterizada por valores elevados de T4 total y TBG, mientras que T4 libre y TSH permanecen normales (Benardete-Harari et al., 2015).

Ver en Anexo: Tabla 16 - Interferencias en FT4 y FT3

2. Interferencias en Hormonas del Eje Adrenal:

Cortisol

La medición del cortisol es una herramienta esencial para evaluar el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. El cortisol circula en sangre principalmente unido a la globulina

ligadora de corticosteroides (CBG) y a la albúmina, con una pequeña proporción en forma libre, que es la biológicamente activa (Maidana, Bruno, & Mesch, 2013).

Tipos de Muestras y sus Consideraciones

Cortisol Libre Urinario (CLU): Representa la fracción de cortisol no metabolizada que se filtra a través del riñón. Esta medición es sensible para detectar hipercortisolismo, especialmente cuando la concentración de cortisol supera la capacidad de saturación de la CBG. Sin embargo, los resultados pueden verse afectados por la función renal y por interferencias medicamentosas como prednisona, ketoconazol, litio, betabloqueantes (propranolol) y algunos antidepresivos (Maidana et al., 2013).

Cortisol Salival: Ha emergido como una herramienta diagnóstica relevante para el síndrome de Cushing, por su carácter no invasivo y porque refleja directamente la fracción libre en circulación. Su recolección debe realizarse evitando comida, bebida, sangrado por cepillado dental y actividad física previa (Lépez et al., 2010). Los inmunoensayos pueden presentar reactividad cruzada con esteroides sintéticos, mientras que la espectrometría de masa ofrece mayor especificidad (Lépez et al., 2010; Maidana et al., 2013).

Cortisol en Cabello: Surge como una herramienta prometedora para evaluar la exposición prolongada a glucocorticoides, útil en el seguimiento de síndromes como el de Cushing cíclico y en la evaluación del estrés crónico, aunque aún requiere validación para su aplicación clínica (Maidana et al., 2013). Las interferencias en la medición de cortisol capilar pueden deberse al uso de productos químicos para el pelo (tintes, champú, etc) que pueden reducir los niveles de cortisol al lixiviarlo o alterarlo; además el uso de esteroides tópicos puede falsificar los resultados.

Una buena estrategia para minimizar las interferencias en la medición de cortisol en cualquier tipo de muestra sería en primer lugar, brindar las indicaciones correctas al paciente por vía oral y sobre todo escrita en cuanto a toma de muestra (salival y orina) y sobre todo escrita para evitar errores de interpretación por parte del paciente. En segundo lugar, interrogar al paciente en cuanto a los medicamentos que ingiere, dosis, hace cuánto tiempo toma y consignar toda medicación para poder interpretar correctamente los resultados. Cabe mencionar que la medicación que podría interferir, siempre debe ser suspendida por indicación médica.

Ver en Anexo: Tabla 17 - Interferencias en Cortisol

3. Interferencias en Hormonas del Eje Gonadal

Gonadotropinas: LH Y FSH

La determinación precisa de las gonadotropinas es fundamental en el diagnóstico de trastornos reproductivos. Sin embargo, esta medición está sujeta a múltiples interferencias que pueden alterar la interpretación de los resultados (Potau Vilalta & Carreño de Puig, 2007).

Variantes Inmunológicas: Los métodos inmunológicos pueden presentar problemas debido a las variaciones en la glucosilación de las moléculas y la presencia de formas moleculares variantes. Un caso ilustrativo es una variante inmunológica de LH descrita en mujeres sanas, en la cual mutaciones puntuales en el gen de la subunidad β alteran la detección por algunos inmunoensayos, a pesar de conservarse su actividad biológica normal.

Reactividad Cruzada: Otra fuente de interferencia es la reacción cruzada con la hCG, especialmente por la similitud estructural con la LH. Esto es relevante en mujeres embarazadas o en ciertas condiciones tumorales.

Interferencias Específicas en FSH

El método de FIA para FSH presenta alta sensibilidad y no muestra reactividad cruzada significativa con LH (0,045%), GH o hCG (Infinosis, 2021). Sin embargo, pueden presentarse interferencias en pacientes tratados con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), requiriendo esperar al menos 8 horas antes de la toma de muestra.

Efecto Gancho: Una interferencia importante es el posible efecto gancho en muestras con concentraciones muy elevadas de FSH, que puede generar falsos valores bajos de absorbancia debido a sobresaturación de los sitios de unión (Diametra, 2011).

Ver en Anexo: Tabla 18 - Interferencias en Gonadotropinas

Estradiol

Interferencia por Danazol

El estradiol puede verse alterado por interferencias con compuestos exógenos como el danazol. Pelanda et al. (2023) describen el caso de una niña en tratamiento con danazol por anemia de Fanconi que presentó niveles marcadamente elevados de estradiol sin signos clínicos de pubertad precoz. Al repetir la medición en diferentes plataformas, se evidenció discrepancia significativa entre sistemas.

Interferencias por HAbs

El caso reportado por Atkins, Mattman y Thompson (2021) ilustra cómo una falsa elevación de estradiol por anticuerpos heterófilos llevó a una paciente a someterse a una cirugía innecesaria. La interferencia era específica para el método Siemens ADVIA Centaur®, mientras que otros ensayos no mostraron elevaciones falsas.

Reactividad Cruzada

Cuando se utilizan inmunoensayos directos para cuantificar concentraciones bajas de estradiol —como en hombres, niños o mujeres posmenopáusicas—, los resultados pueden estar sujetos a interferencias analíticas significativas debido a la reactividad cruzada con otros compuestos estructuralmente similares como otros estrógenos (estrona, estriol), etinilestradiol que es un componente de los anticonceptivos orales, y fulvestrant, un tipo de fármaco que degrada los receptores de estrógeno (Vesper, Botelho, & Wang, 2014).

Ver en Anexo: Tabla 19 - Interferencias en Estradiol

Testosterona

Variabilidad entre Métodos

Uno de los principales problemas es la variabilidad entre métodos de inmunoanálisis. Muchos inmunoensayos comerciales carecen de estandarización adecuada, llevando a resultados inconsistentes, especialmente en concentraciones bajas de testosterona (Rosner et al., 2017).

Interferencia por Danazol

La dosificación mediante inmunoensayos puede estar sujeta a interferencias con fármacos como el danazol. Pelanda et al. (2023) documentaron niveles altos de testosterona en una niña prepuberal tratada con danazol, sin manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo, confirmándose interferencia en algunas plataformas.

Reactividad Cruzada

Cuando las concentraciones de testosterona son bajas, los resultados tienden a sobrestimarse debido a reactividades cruzadas con esteroides estructuralmente similares, como el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) o androstenediona (Vesper, Botelho, & Wang, 2014).

Ver en Anexo: Tabla 20 - Interferencias en Testosterona

4. Interferencias en hCG:

Pruebas Rápidas (POCT)

Las pruebas rápidas de embarazo mediante sistemas Point of Care Testing (POCT) pueden presentar interferencias debido a interferencias endógenas (hematuria, proteinuria, hemólisis, lipemia, ictericia o variaciones en el pH de la orina), y también debido a otras interferencias como las que se mencionan a continuación:

- **Analogía estructural:** Entre hCG y otras glicoproteínas como LH, FSH y TSH, especialmente en la subunidad alfa (Ventura et al., 2011)
- **Interferencias inmunológicas:** HAbs, FR y deficiencia de IgA
- **Medicamentos:** Carbamazepina, metadona, clorpromazina, prometazina y varios antipsicóticos.

Métodos Automatizados

Los métodos automatizados también son susceptibles a interferencias, siendo una de las más relevantes la causada por HAbs, que pueden producir resultados falsamente elevados de hCG. También debe considerarse la presencia de hCG inactiva o formas variantes de hCG (Leiva Bianchi, 2005).

Ver en Anexo: Tabla 21 - Interferencias en hCG

5. Interferencias en Hormonas de Crecimiento y Metabólicas

Hormona de Crecimiento

Heterogeneidad Molecular

Una de las principales fuentes de interferencia es la heterogeneidad molecular de la GH, que incluye formas monoméricas de 22 kDa (la más común y biológicamente activa), junto con isoformas de 20 kDa y otras variantes. La mayoría de los inmunoensayos se basan en anticuerpos que reconocen la isoforma de 22 kDa, pero algunos también reaccionan con otras variantes (Berlanga, 2006; Trainer, 2021).

Proteínas de Unión a GH

Otra interferencia significativa proviene de las proteínas de unión a GH (GHBP), las cuales pueden bloquear los epítomos de la GH, reduciendo su disponibilidad para ser reconocida por los anticuerpos del ensayo. Esto es particularmente relevante en pacientes con niveles elevados de GHBP y puede inducir resultados falsamente bajos en inmunoanálisis no competitivos (Trainer, 2021; Berlanga, 2006).

Variabilidad entre Métodos

A pesar de los esfuerzos de estandarización mediante patrones internacionales como el IS98/574, las diferencias en la afinidad de los anticuerpos, el tipo de calibrador utilizado y el manejo de las isoformas hacen que los resultados no sean directamente comparables entre laboratorios (Trainer, 2021).

Ver en Anexo: Tabla 22- Interferencias en Hormona de Crecimiento

Insulina

Interferencias Preanalíticas

Los inmunoensayos de insulina están expuestos a interferencias que son comunes en este tipo de metodología inmunométricas como los HAbs, el FR, auto anticuerpos, componentes del

complemento, etc. Existen dos tipos de interferencias importantes que afectan a los métodos que determinan concentraciones plasmáticas de insulina; ellos son la hemólisis y la presencia de AAI .

Desde el punto de vista preanalítico, uno de los principales factores que afectan la estabilidad de la insulina es la hemólisis, ya que la insulina presente en los glóbulos rojos puede degradar la hormona en tiempos breves. Esta interferencia puede ser parcialmente controlada mediante el uso de inhibidores de insulina y el mantenimiento de una estricta cadena de frío (Araya et al., 2019).

Interferencias Inmunológicas

Anticuerpos anti insulina: Estos anticuerpos pueden interferir con los inmunoensayos tanto de tipo competitivo (RIA) como inmunométrico, generando falsos positivos o negativos. El uso de PEG puede ayudar a eliminar estos anticuerpos, permitiendo una medición más precisa de la insulina libre (Araya et al., 2019; Sapin, 2002).

Análogos de Insulina: El desarrollo y uso extendido de análogos de insulina ha introducido nuevas formas de interferencia. Estas modificaciones estructurales alteran su reconocimiento por los anticuerpos utilizados en los inmunoensayos, causando reactividad cruzada variable que puede generar tanto falsos aumentos como disminuciones (Ismail, 2015).

La medición de la forma libre de insulina en la muestra sería muy útil para evitar el efecto de los AAI. El tratamiento previo de la muestra con PEG permite eliminar tanto los anticuerpos circulantes libres como los unidos a insulina.

Ver en Anexo: Tabla 23 - Interferencias en Insulina

5. Interferencias en el eje de Prolactina

Efecto "Hook" o Efecto Gancho

Como se mencionó anteriormente (ver sección interferencias metodológicas: 4. efecto gancho) en el efecto gancho se produce una subestimación de los niveles reales de prolactina (Gontijo et al., 2015; Berlanga, 2006).

Macroprolactina

La macroprolactina es una forma de prolactina de alto peso molecular (>100 kDa), conformada por complejos de prolactina monomérica y autoanticuerpos IgG. Estas formas poseen escasa o nula actividad biológica, pero pueden generar resultados falsamente elevados en los inmunoensayos estándar. La macroprolactinemia es una de las causas principales de diagnósticos erróneos, con el consecuente mal manejo del paciente cuando no se reconoce. Su prevalencia se estima entre 10-26% en pacientes con hiperprolactinemia y 3,68% en la población general (Biagetti, 2022).

Para su detección se recomienda el uso de precipitación con PEG (Berlanga, 2006; Rosas Saucedo, 2017).

Interferencias Farmacológicas

Numerosos fármacos pueden interferir en la determinación de prolactina (ver sección interferencias farmacológicas: Fármacos que afectan la Evaluación de Prolactina, pág. 30)

Ver en Anexo: Tabla 24 - Interferencias en Prolactina

6. Interferencias en el Dosaje de Hormona paratiroidea

Este tipo de interferencias se debe principalmente a la presencia de HAbs, FR y biotina, los cuales pueden causar resultados erróneos tanto altos como bajos cuando se utilizan inmunoensayos (Ohe, 2024, Waghray, 2013).

HAbs y FR: pueden unirse tanto a los anticuerpos del ensayo como a la hormona, obteniéndose resultados falsamente aumentados de hormona paratiroidea (PTH).

Biotina: como se mencionó anteriormente, los suplementos de biotina pueden interferir en los ensayos que usan anticuerpos biotinilados en sus ensayos, lo que produciría resultados falsamente disminuidos de PTH.

Macro-PTH: se forman por la unión de PTH con otras moléculas, pudiendo causar falsos aumentos en los resultados (Ohe, 2024, Waghray, 2013).

Interferencia por método analítico: diseño y estandarización

La cuantificación en sangre de PTH presenta una importante variabilidad analítica debido a la heterogeneidad de sus formas circulantes y a la configuración antigénica de los diferentes métodos disponibles. Esta circunstancia puede tener impacto en aquellas situaciones patológicas que cursan con valores circulantes de PTH excesivamente elevados, como sucede en la enfermedad renal crónica (Gonzalez, 2021).

Los inmunoensayos de 2da generación (conocidos como los que miden PTHi) miden la PTH 1-84 pero también fragmentos mayores de PTH (7-84), lo que podría dar resultados falsamente aumentados en pacientes con hiperparatiroidismo debido a la interferencia de estos fragmentos no activos. Los inmunoensayos de 3ra generación miden bio-PTH o PTH-whole, y utilizan un anticuerpo dirigido específicamente a los primeros 4-5 aminoácidos de la PTH, midiendo por lo tanto de forma selectiva la PTH 1-84 (intacta y activa (1-84). Estos últimos, los de tercera generación son por lo tanto preferibles a la hora de evitar interferencias por otros fragmentos (Gonzalez, 2021).

Estrategias para minimizar interferencias en el dosaje de PTH

- **Correlación clínica:** Siempre se debe verificar que el resultado de PTH obtenido sea coherente con la situación clínica del paciente.
- **Comunicación médica-bioquímica:** la colaboración es fundamental para identificar los resultados que no se corresponden con el cuadro clínico y la sospecha de una posible interferencia.
- **Pruebas adicionales:** en el caso que se sospeche interferencias por biotina, se podría medir los niveles de biotina en suero o suspender la toma, o disminuir la dosis consumida, o se podría optar por la utilización de ensayos de tercera generación.

Ver en Anexo: Tabla 25 - Interferencias en PTH

ESTRATEGIAS GENERALES PARA EL MANEJO DE INTERFERENCIAS

1 Identificación de Interferencias

La sospecha de interferencias debe surgir cuando:

- Los resultados no se correlacionan con el cuadro clínico del paciente
- Hay discordancias entre resultados analíticos y manifestaciones clínicas
- Se observan valores persistentemente anormales sin explicación fisiopatológica

2 Métodos Confirmatorios-alternativos

- **Diluciones seriadas:** Para evaluar la linealidad de la respuesta
- **Repetición en plataformas alternativas:** Para confirmar resultados discordantes
- **Uso de reactivos bloqueadores:** Como tubos HBT para anticuerpos heterófilos
- **Precipitación con PEG:** Para detectar macroformas hormonales
- **Espectrometría de masas (LC-MS/MS):** Como método de referencia cuando esté disponible

3 Consideraciones Clínicas

- Revisión cuidadosa de la historia clínica donde se debe incluir información detallada sobre medicamentos especialmente biotina, corticoides, antipsicóticos, suplementos y exposiciones ambientales.
- Evaluación del contexto fisiológico (embarazo, edad, sexo, estado nutricional)
- Integración de criterios clínicos, imagenológicos y de laboratorio
- Comunicación fluida entre bioquímicos y equipo de salud
- Mantener actualizado al personal sobre nuevas interferencias y métodos de detección

Cuadro 2. Estrategias generales para el manejo de interferencias en inmunoensayos hormonales. (Referencias de siglas: PEG = polietilenglicol; LC-MS/MS = cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem; HBT = tubo bloqueador de anticuerpos heterófilos).

A partir de la evidencia recopilada y las consideraciones expuestas, se presenta el siguiente algoritmo de elaboración propia como propuesta para el abordaje sistemático de interferencias en inmunoensayos:

Figura 5: Algoritmo propuesto para la detección y manejo de interferencias hormonales en el laboratorio clínico.



ALGORITMO INTERFERENCIAS HORMONALES



RESULTADO SOSPECHOSO



¿TUBO MAL ROTULADO?

¿Historia clínica compatible?

SI

NO



CONFIRMAR RESULTADO



REVISAR MEDICAMENTOS

¿Interferencia farmacológica?

SI

NO



¿ES POSIBLE SUSPENDER MEDICAMENTOS?



INVESTIGAR INTERFERENCIAS



DILUCIÓN SERIADA



MÉTODO ALTERNATIVO



BLOQUEADORES ESPECÍFICOS



VALORES CRÍTICOS

Contactar médico inmediatamente

ANEXO: TABLAS DE INTERFERENCIAS POR HORMONA 

HORMONAS TIROIDEAS **Tabla 14 Tiroglobulina**

Tabla 15 TSH

Tabla 16 T4 libre y T3 libre

HORMONAS ADRENALES **Tabla 17 Cortisol**

HORMONAS EJE GONADAL **Tabla 18 Gonadotropinas (LH, FSH)**

Tabla 19 Estradiol

Tabla 20 Testosterona

HCG **Tabla 21 hCG**

HG **Tabla 22 GH**

INSULINA **Tabla 23 Insulina**

PROLACTINA **Tabla 24 Prolactina**

PTH **Tabla 25 Pth**


TABLAS DE INTERFERENCIAS POR HORMONA

ESTRATEGIAS DE ACCION ANTE LA SOSPECHA DE INTERFERENCIAS PARA CADA CASO

1. HORMONAS TIROIDEAS

Tabla 14 Tiroglobulina


Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Anticuerpos endógenos	Autoanticuerpos anti-tiroglobulina (ATG)	↓ Disminución	Forman complejos inmunes con Tg, impiden detección	Crítico en seguimiento de cáncer tiroideo
Anticuerpos endógenos	Anticuerpos heterófilos	↑ Aumento	Se unen a anticuerpos del ensayo tipo sándwich	Tasa de interferencia ~3% en plataforma Access
Anticuerpos endógenos	Anticuerpos heterófilos	↓ Disminución	Bloquean señal del analito	Menos frecuente

 **Recomendaciones ante sospecha de interferencia:**

- **Fundamental:** Siempre determinar ATG junto con Tg
- Si ATG positivos: considerar LC-MS/MS como método de referencia
- Realizar el porcentaje de recuperación de Tg
- Realizar diluciones seriadas para evaluar linealidad
- Usar reactivos bloqueadores de HAbs
- Repetir en plataforma diferente
- LC-MS/MS es el método más confiable cuando está disponible
- En presencia de ATG, la Tg pierde valor como marcador tumoral

Tabla 15 TSH


Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Anticuerpos endógenos	Anticuerpos heterófilos/HAMA	↑ Aumento	Forman puente entre anticuerpos de captura y detección	Prevalencia 0.2-15% de la población
Anticuerpos endógenos	Factor reumatoideo	↑ Aumento	Se une a IgG de los reactivos del ensayo	Resultados ligeramente elevados
Anticuerpos endógenos	Anticuerpos anti-rutenio	↑↓ Variable	Interfiere con electroquimioluminiscencia	Específico para sistemas Roche®
Farmacológica	Biotina (suplementos >5 mg/día)	↓ Disminución	Compite con biotina del anticuerpo en ensayos sándwich	Simula hipertiroidismo
Macromoléculas	Macro-TSH	↑ Aumento	Complejos TSH + inmunoglobulinas	Biológicamente menos activa
Farmacológica	Anticonceptivos hormonales	↑↓ Variable	Incrementa TBG, altera retroalimentación	Efecto indirecto

 **Recomendaciones ante sospecha de interferencia:**

- Revisar historia farmacológica (especialmente biotina)
- Realizar diluciones seriadas para evaluar linealidad
- Usar reactivos bloqueadores de anticuerpos heterófilos
- Repetir en plataforma diferente
- Detección de macro-TSH con precipitación PEG
- Suspender biotina 48-72h antes del análisis

Tabla 16 T4 Libre y T3 Libre

Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Farmacológica	Biotina (suplementos >5 mg/día)	↑ Aument o	Libera analito biotinilado de estreptavidina en ensayos competitivos	Simula hipertiroidismo severo
Anticuerpos endógenos	Anticuerpos heterófilos	↑↓ Variable	Interfieren con anticuerpos del ensayo	Método-dependiente
Anticuerpos endógenos	Autoanticuerpos anti-T4/anti-T3	↑↓ Variable	Se unen directamente a la hormona	Prevalencia 1.8% población general, 30% enfermedades autoinmunes
Anticuerpos endógenos	Anticuerpos anti-estreptavidina	↑ Aument o	Interfieren en sistema biotina-estreptavidina	Relacionado con exposición ambiental
Farmacológica	Anticonceptivos hormonales	Normal T4L/T3L	Aumentan TBG, elevan T4/T3 totales	Hipertiroidismo eutiroidea
Farmacológica	Heparinas de bajo peso molecular	↑ Aument o	Desplazan hormona de proteínas transportadoras	Efecto transitorio
Farmacológica	Ácido salicílico	↑ Aument o	Desplaza hormonas de proteínas de transporte	Variable según método

 **Recomendaciones ante sospecha de interferencia:**

- Suspender biotina 48-72h antes del análisis
- Evaluar concordancia clínica-laboratorial
- Considerar medición de T4/T3 totales si se sospecha interferencia en fracciones libres
- Repetir en método alternativo
- Revisar medicamentos que afecten proteínas transportadoras

2. HORMONAS ADRENALES

Tabla 17 Cortisol

Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Reactividad cruzada	Prednisolona	↑ Aumento	Similitud estructural con cortisol	Diagnóstico erróneo de hiperfunción
Reactividad cruzada	Otros corticosteroides sintéticos	↑ Aumento	Similitud estructural	Variable según kit comercial
Preanalítica	Función renal alterada	↑↓ Variable	Afecta cortisol libre urinario	Solo en medición urinaria
Reactividad cruzada	Esteroides sintéticos	↑↓ Variable	Reactividad cruzada en cortisol salival	Espectrometría de masa más específica

Recomendaciones ante sospecha de interferencia:


- Revisar tratamiento con corticosteroides
- Considerar cortisol salival para evaluar fracción libre
- En cortisol salival: evitar comida, bebida, sangrado dental y ejercicio previo
- Validar cambios en kits comerciales
- Preferir espectrometría de masas cuando esté disponible
- Evaluar función renal si se usa cortisol libre urinario

3. HORMONAS EJE GONADAL

Tabla 18 Gonadotropinas (LH, FSH)

Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Reactividad cruzada	hCG	↑ Aumento LH	Similitud estructural con LH	Relevante en embarazo y tumores
Metodológica	Variantes moleculares	↓ Disminución	Mutaciones en subunidad β alteran detección	Actividad biológica normal conservada
Farmacológica	Biotina (>5 mg/día)	↑↓ Variable	Interfiere en sistema biotina-estreptavidina	Esperar 8h tras última dosis


Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Metodológica	Efecto gancho	↓ Disminución	Saturación en concentraciones muy altas	Falsos valores bajos
Anticuerpos endógenos	Anticuerpos heterófilos	↑↓ Variable	Interfieren con anticuerpos del ensayo	Método-dependiente
Macromoléculas	Macro-FSH, Macro-LH	↑ Aumento	Complejos con inmunoglobulinas	Actividad biológica reducida

 **Recomendaciones ante sospecha de interferencia:**

4. Descartar embarazo si LH elevada
5. Suspender biotina 8h antes del análisis
6. Realizar diluciones si se sospecha efecto gancho
7. Correlacionar con signos clínicos de hipogonadismo/hipergonadismo
8. Considerar bioensayos si se sospecha variante molecular
9. Repetir en método alternativo

Tabla 19 Estradiol


Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Farmacológica	Fulvestrant	↑ Aumento	Similitud estructural, larga vida media	Interferencia por semanas/meses
Farmacológica	Exemestano	↑ Aumento	Metabolitos estructuralmente similares	En tratamiento de cáncer de mama
Farmacológica	Danazol	↑ Aumento	Reactividad cruzada	Sin signos clínicos correspondientes
Anticuerpos endógenos	Anticuerpos heterófilos	↑ Aumento	Interferencia método-específica	Puede llevar a cirugías innecesarias
Reactividad cruzada	Esteroides similares	↑ Aumento	Especialmente en concentraciones bajas	Problemático en hombres, niños, postmenopáusicas
Farmacológica	Anticonceptivos hormonales	Normal libre	Aumentan SHBG	Altera fracción libre/total

 **Recomendaciones ante sospecha de interferencia:**

- Revisar tratamiento oncológico (fulvestrant, exemestano)
- Interrogar sobre danazol y otros fármacos
- Correlacionar con signos clínicos
- Repetir en plataforma diferente
- En concentraciones bajas: considerar LC-MS/MS
- Evaluar SHBG si se usan anticonceptivos

Tabla 20 Testosterona

Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Reactividad cruzada	DHEA, Androstenediona	↑ Aumento	Similitud estructural	Especialmente cuando precursores están elevados
Farmacológica	Danazol	↑ Aumento	Reactividad cruzada	Sin manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo
Farmacológica	Asfotasa alfa	↓ Disminución	Exceso de señal en ensayo competitivo	Tratamiento con fosfatasa alcalina recombinante
Reactividad cruzada	DHEA-S, otros esteroides	↑ Aumento	Especialmente en concentraciones bajas	Sobrestimación en niveles bajos
Farmacológica	Anticonceptivos, estrógenos	↓ Disminución	Aumentan SHBG	Si no se mide fracción libre
Metodológica	Variabilidad entre métodos	↑↓ Variable	Falta de estandarización	Especialmente en concentraciones bajas

 **Recomendaciones ante sospecha de interferencia:**

- Considerar LC-MS/MS especialmente en concentraciones bajas
- Revisar medicamentos (danazol, asfotasa alfa)
- Evaluar precursores androgénicos si están elevados
- Medir testosterona libre si se usan anticonceptivos
- Preferir métodos estandarizados
- Correlacionar con signos clínicos de androgenización

4. HCG

Tabla 21 hCG

Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Reactividad cruzada	LH, FSH, TSH	↑ Aument o	Similitud en subunidad alfa	Especialmente en pruebas rápidas
Anticuerpos endógenos	Anticuerpos heterófilos	↑ Aument o	Interfieren con anticuerpos del ensayo	Pueden llevar a cirugías innecesarias
Anticuerpos endógenos	Factor reumatoideo	↑↓ Variable	Interfiere con IgG del ensayo	En pruebas rápidas
Endógena	Deficiencia de IgA	↑↓ Variable	Altera respuesta inmunológica	En pruebas rápidas
Preanalítica	Hematuria, proteinuria	↑↓ Variable	Interfieren con detección	En pruebas en orina
Farmacológica	Carbamazepina, metadona	↑↓ Variable	Interferencia directa	Múltiples fármacos implicados
Farmacológica	Antipsicóticos	↑↓ Variable	Clorpromazina, prometazina	Variable según fármaco
Metodológica	Formas variantes de hCG	↑↓ Variable	hCG inactiva o modificada	En métodos automatizados

Recomendaciones ante sospecha de interferencia:

- Correlacionar con clínica de embarazo
- Revisar medicamentos (anticonvulsivantes, opioides, antipsicóticos)
- Descartar hematuria/proteinuria en muestra de orina
- Repetir en método automatizado si prueba rápida positiva
- Considerar seguimiento seriado
- Evaluar otras hormonas si se sospecha reactividad cruzada

5. GH

Tabla 22 GH

Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Farmacológica	Pegvisomant	↑↓ Variable	Depende de especificidad de anticuerpos	Antagonista del receptor de GH
Metodológica	Heterogeneidad molecular	↑↓ Variable	Diferentes isoformas (22kDa, 20kDa)	Mayoría de ensayos reconocen 22kDa
Endógena	Proteínas de unión (GHBP)	↓ Disminución	Bloquean epítomos de GH	Especialmente en niveles elevados de GHBP
Metodológica	Variabilidad entre métodos	↑↓ Variable	Diferencias en anticuerpos y calibradores	A pesar de estandarización
Anticuerpos endógenos	Anticuerpos anti-GH	↑↓ Variable	En pacientes tratados con GH recombinante	Interferencia específica

Recomendaciones ante sospecha de interferencia:


- Revisar tratamiento con pegvisomant
- Considerar niveles de GHBP
- Correlacionar con IGF-1 y signos clínicos
- Repetir en método diferente
- En tratamiento con GH: investigar anticuerpos anti-GH
- Interpretar resultados según método utilizado

6. INSULINA

Tabla 23 Insulina

Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Preanalítica	Hemólisis	↓ Disminución	Insulinasa de glóbulos rojos degrada insulina	Controlar con cadena de frío

Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Anticuerpos endógenos	Anticuerpos anti-insulina (AAI)	↑↓ Variable	Interfieren en RIA e inmunométricos	Usar PEG para eliminar
Farmacológica	Análogos de insulina	↑↓ Variable	Modificaciones estructurales alteran reconocimiento	Reactividad cruzada variable


 **Recomendaciones ante sospecha de interferencia:**

- Evitar hemólisis estricta cadena de frío
- Usar inhibidores de insulina
- Investigar anticuerpos anti-insulina en diabéticos tratados
- Precipitación con PEG si se sospechan AAI
- Considerar interferencia de análogos de insulina
- Correlacionar con glucemia y signos clínicos

7. PROLACTINA

Tabla 24 Prolactina

Tipo de Interferencia	Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Metodológica	Efecto gancho	↓ Disminución	Saturación de anticuerpos en concentraciones muy altas	Subestimación de prolactinomas
Macromoléculas	Macroprolactina	↑ Aumento	Complejos prolactina + IgG	Escasa actividad biológica
Farmacológica	Antipsicóticos	↑ Aumento	Bloqueo de receptores dopaminérgicos D2	Típicos y atípicos
Farmacológica	Antidepresivos	↑ Aumento	Potencian tono serotoninérgico	Tricíclicos e ISRS
Farmacológica	Antieméticos	↑ Aumento	Antagonistas dopaminérgicos	Metoclopramida, domperidona
Farmacológica	Opiáceos	↑ Aumento	Suprimen tono dopaminérgico central	Variable según tipo
Anticuerpos endógenos	Anticuerpos heterófilos	↑ Aumento	Interfieren con anticuerpos del ensayo	Método-dependiente


 **Recomendaciones ante sospecha de interferencia:**

- **Fundamental:** Descartar macroprolactina con precipitación PEG
- Revisar exhaustivamente medicamentos
- Realizar diluciones si se sospecha efecto gancho
- Suspender fármacos interferentes si es posible
- Repetir después de 48-72h sin medicamentos
- Correlacionar con síntomas de hiperprolactinemia
- Considerar estudios de imagen si prolactina muy elevada

8. PTH

Tabla 25 PTH

Tipo Interferencia	de Agente/Causa	Efecto	Mecanismo	Observaciones
Anticuerpos endógenos	HAbs / FR	↑ Aumento	Se unen a anticuerpos del ensayo o a la hormona, produciendo señal espuria	Resultados falsamente elevados de PTH
Farmacológica	Biotina (suplementos >5 mg/día)	↓ Disminución	Interfiere en ensayos que usan anticuerpos biotinilados	Resultados falsamente bajos, simula hipoparatiroidismo
Macromoléculas	Macro-PTH	↑ Aumento	Complejos de PTH con otras moléculas, menos biológicamente activa	Resultados falsamente elevados
Analítica / Metodológica	Heterogeneidad de fragmentos de PTH (7–84) en ensayos de 2da generación	↑ Aumento	Los ensayos PTHi reconocen tanto PTH 1-84 como fragmentos 7–84	Puede sobreestimar PTH en hiperparatiroidismo y enfermedad renal crónica
Analítica / Metodológica	Diferencia de 2da vs 3ra generación	Variable	Los ensayos de 3ra generación (bio-PTH) reconocen específicamente PTH 1-84	Más específicos, recomendados para reducir interferencias PTH 1-84

 **Recomendaciones ante sospecha de interferencia:**

- **Corroborar con el contexto clínico:** siempre interpretar los valores de PTH junto con la clínica del paciente y otros parámetros bioquímicos (calcemia, fosfatemia, función renal).
- **Repetir la determinación:** si los resultados no concuerdan con el cuadro clínico, solicitar una nueva muestra para descartar error preanalítico o interferencia transitoria.
- **Consultar el uso de suplementos o fármacos:** preguntar al paciente sobre la ingesta de **biotina** u otros medicamentos que puedan afectar la medición.
- **Considerar interferencias inmunológicas:** en casos de resultados inesperados, evaluar la posibilidad de anticuerpos heterófilos, factor reumatoideo o presencia de macro-PTH.
- **Comparar técnicas analíticas:** si persisten dudas, repetir el dosaje en otro laboratorio o con un **método de diferente generación** (preferentemente de 3ra generación).
- **Integrar con estudios complementarios:** utilizar imágenes (ecografía, cintigrafía) o biomarcadores adicionales para confirmar o descartar hiperparatiroidismo cuando los valores de PTH sean discordantes.

Discusión

La medición precisa de hormonas mediante inmunoensayos constituye un pilar fundamental del diagnóstico y seguimiento endocrinológico. Sin embargo, como se ha evidenciado a lo largo de este trabajo, la complejidad inherente a estas metodologías las hace vulnerables a múltiples interferencias que pueden comprometer significativamente la interpretación clínica y, en consecuencia, la toma de decisiones terapéuticas.

Las interferencias metodológicas y farmacológicas representan un desafío persistente en la práctica clínica diaria. Desde los anticuerpos heterófilos y autoanticuerpos, hasta la biotina en suplementos nutricionales, pasando por la formación de macromoléculas y las interacciones medicamentosas, cada una de estas variables puede distorsionar los resultados analíticos de manera impredecible. Lo preocupante es que estas interferencias pueden presentarse hasta en un 50% de las muestras procesadas en laboratorio, aunque frecuentemente pasan desapercibidas en la rutina clínica.

La experiencia acumulada demuestra que el reconocimiento temprano de estas interferencias requiere una vigilancia activa y un alto índice de sospecha. La discordancia entre los hallazgos de laboratorio y el cuadro clínico del paciente debe ser siempre una señal de alerta. En este contexto, la comunicación fluida y efectiva entre el bioquímico y el equipo médico tratante no es solo recomendable, sino imprescindible para garantizar la seguridad del paciente.

Es fundamental destacar que no existe una solución única para todas las interferencias. Cada caso requiere un abordaje individualizado que puede incluir desde la simple repetición del análisis tras suspender un suplemento vitamínico, hasta la implementación de técnicas más sofisticadas como la espectrometría de masas o la precipitación con polietilenglicol. La disponibilidad de múltiples plataformas analíticas y métodos confirmatorios representa una herramienta valiosa, aunque no siempre accesible en todos los centros de atención.

La educación continua del personal de salud emerge como un elemento crucial. Tanto bioquímicos como médicos deben mantenerse actualizados sobre las nuevas interferencias reportadas, los medicamentos recientemente introducidos al mercado y las actualizaciones de los fabricantes de reactivos. Esta formación constante debe complementarse con protocolos institucionales claros para el manejo de resultados discordantes y la sospecha de interferencias.

Un aspecto particularmente relevante es la necesidad de interrogar sistemáticamente a los pacientes sobre el consumo de suplementos nutricionales, medicamentos de venta libre y tratamientos alternativos. La biotina, por ejemplo, ha demostrado ser una interferencia cada vez más frecuente debido a su popularidad en productos para el cuidado capilar y dérmico, generando perfiles tiroideos falsamente compatibles con hipertiroidismo severo en pacientes completamente eutiroideos.

La implementación de estrategias preventivas resulta más eficiente que la corrección de errores diagnósticos ya consumados. Esto incluye la optimización de las condiciones preanalíticas, la validación rigurosa de métodos analíticos, la utilización de controles de calidad apropiados y la documentación exhaustiva de la historia farmacológica del paciente. Asimismo, resulta imperativo que los laboratorios cuenten con algoritmos de actuación ante la sospecha de interferencia, permitiendo una respuesta rápida y sistemática.

El futuro del diagnóstico endocrinológico probablemente se orientará hacia técnicas de mayor especificidad como la espectrometría de masas, que si bien son más costosas y técnicamente demandantes, ofrecen mayor robustez frente a interferencias. Sin embargo, mientras estas

tecnologías no estén universalmente disponibles, debemos perfeccionar nuestras estrategias de detección y manejo de interferencias en los inmunoensayos convencionales.

Finalmente, es importante reconocer que, aunque los avances tecnológicos continúan mejorando la sensibilidad y especificidad de los ensayos hormonales, ningún método es completamente inmune a las interferencias. La práctica clínica prudente requiere siempre integrar los resultados de laboratorio con el contexto clínico completo del paciente, sus antecedentes, su medicación y su respuesta a los tratamientos instaurados.

Conclusiones

Este trabajo ha buscado proporcionar una herramienta práctica y comprensiva para bioquímicos, médicos endocrinólogos y personal de salud implicado, ofreciendo no solo una descripción detallada de las interferencias más frecuentes sino también estrategias concretas para su identificación y manejo. La meta última es fortalecer la práctica clínica mediante el conocimiento profundo de estas limitaciones metodológicas, minimizando así el riesgo de errores diagnósticos y optimizando el cuidado integral del paciente.

El manejo adecuado de las interferencias en el dosaje hormonal no es solo una cuestión de precisión analítica, sino un imperativo ético que impacta directamente en la seguridad del paciente y en la calidad de la atención que brindamos. Solo mediante la vigilancia constante, la educación continua y la colaboración interdisciplinaria podremos minimizar el impacto de estas interferencias y garantizar que nuestros resultados de laboratorio sean verdaderamente confiables y clínicamente útiles.

Referencias Bibliográficas

- Adad, O. A., Cagliaris, M. L., Correia, R. B., Gallegos, G. A., Mangiafico, R. G., Otin, M. E., Parisi, M. D., Quiroga, Y. M., Fenili, C. A., & Otero, P. M. (2023). Interferencias farmacológicas en la evaluación de la prolactina: desafíos y estrategias para un diagnóstico certero. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 60(4), Artículo 43. <https://doi.org/10.25145/j.raem.2023.60.4.43>
- Adams, C. E., Awad, G., Rathbone, J., & Thornley, B. (2007). Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 18, CD000284.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2022). *Disposición N.º 2198/2022. Requisitos esenciales y documentación técnica para productos médicos de diagnóstico in vitro*. Boletín Oficial de la República Argentina. Recuperado de <https://www.argentina.gob.ar/anmat>
- Aguilera, C., Pardo, M., Pérez, A., & Millaruelo, J. M. (2021). Sospecha de la interferencia en la determinación de las hormonas tiroideas en la práctica clínica real. *Atención Primaria Práctica*.
- Aguilera, L., Freijo, J., & Landa, E. (2022). Interferencia farmacológica en la determinación de prolactina [Archivo PDF].
- Alfayate, R., & Mauri, M. (2008). Algunos aspectos que el endocrinólogo debe conocer sobre los métodos de determinaciones hormonales. *Endocrinología y Nutrición*, 55(2), 84–88. [https://doi.org/10.1016/s1575-0922\(08\)76023-7](https://doi.org/10.1016/s1575-0922(08)76023-7)
- Algeciras-Schimnich, A. (2018). Biotin interference in laboratory tests. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(5), 549–551.
- Araya, A. V., Espinoza, J., & Romero, C. (2019). Métodos de medición de la sensibilidad a la insulina y otros parámetros relacionados. Correlación con la clínica. *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*, 2(4), 36–49.
- Ashfaq, M., Haroon, M. Z., & Alkahraman, Y. M. (2022). Proton pump inhibitors therapy and risk of hyperprolactinemia with associated sexual disorders. *Endocrine Regulations*, 56, 134-147.
- Atkins, P., Mattman, A., & Thompson, D. (2021). Falsely elevated serum estradiol due to heterophile antibody interference: A case report. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 65(2), 237–241. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000324>
- Ballesta Claver, J. (2009). *La (electro)quimioluminiscencia en técnicas rápidas de análisis: (bio)sensores ópticos y cromatografía a baja presión* [Tesis doctoral, Universidad de Granada]. Repositorio de la Universidad de Granada. <http://hdl.handle.net/10481/1572>
- Barbesino, G., Algeciras-Schimnich, A., & Bornhorst, J. A. (2021). False positives in thyroglobulin determinations due to the presence of heterophile antibodies: An underrecognized and consequential clinical problem. *Endocrine Practice*, 27(5), 396–400. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.10.011>
- Benardete-Harari, D. N., Navarro-Gerrard, C., Meraz-Ávila, D., Alkon-Meadows, T., Nellen-Hummel, H., & Halabe-Cherem, J. (2015). Anticonceptivos hormonales y alteración de las pruebas de función tiroidea. *Medicina Interna de México*, 31(5), 590–595.

- Bergoglio, M. T., Sosa, G. A., Inchauspe, M. E., & Andrada, M. C. (2019). Anticuerpos anti-estreptavidina. Confusión diagnóstica por interferencia bioquímica. *Medicina (Buenos Aires)*, 79(5), 419-423. <https://doi.org/10.29176/291>
- Berlanga, E. (2006). Diagnóstico bioquímico del exceso de secreción de prolactina. *Endocrinología y Nutrición*, 53(10), 607–611.
- Berlanga, E. (2006). Diagnóstico bioquímico del exceso de secreción de somatotropina (I). *Endocrinología y Nutrición*, 53(9), 559–564.
- Biagetti B, Ferrer Costa R, Alfayate Guerra R, Álvarez García E, Berlanga Escalera E, Casals G, Esteban Salán.
- Bolstad, N., Warren, D. J., & Nustad, K. (2013). Heterophilic antibody interference in immunometric assays. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(5), 647–661. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.011>
- Buijs MM, Gorgels JPMC, Endert E. Interference by antiruthenium antibodies in the Roche thyroid-stimulating hormone assay. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2011;48(3):276-281. doi:[10.1258/acb.2010.010160](https://doi.org/10.1258/acb.2010.010160)
- Cámara, R., Cañas, A., & Gómez, J. M. (2020). Cuidado con la biotina: un problema creciente en la práctica clínica. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 67(9), 564–572.
- Canales, J. F., Vallejo, M., González, P., & Carrera, A. (2020). Interferencias farmacológicas en la evaluación de la función tiroidea. *Endocrinología y Nutrición*, 67(2), 125–132.
- Caruso, B., Bovo, C., & Guidi, G. C. (2020). Causes of preanalytical interferences on laboratory immunoassays—A critical review. *EJIFCC*, 31, 70-84. <https://doi.org/10.21037/ejifcc-20-1-1>
- Chiu, K.-C., Jhan, J.-R., Yan, H.-N., Liao, Y.-C., Lu, W.-H., Lee, K.-Y., Cheng, L.-Y., Yeh, C.-K., Lee, Y.-F., Kuo, C.-H., Chung, K.-P., & Chien, T.-I. (2025). Biotin interference in routine clinical immunoassays. *Practical Laboratory Medicine*, 45, e00472.
- Chmyr, N. (2022). Dynamics of endocrine and metabolic changes among patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome while treating with telmisartan. *International Journal of Endocrinology*, 18, 22-35.
- Clark P, Franklyn J. Can we interpret serum thyroglobulin results? *Annals of Clinical Biochemistry*. 2012;49(4):313-322.
- Coker, F., & Taylor, D. (2010). Antidepressant-induced hyperprolactinaemia. Incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*, 24, 563-574.
- Colombo, C., Marín, M., & Selles, M. (2023). Interferencia por anticuerpos antiestreptavidina en inmunoensayos. *Revista Bioquímica y Patología Clínica*, 57(2), 128–135.
- Cox, K. L., Devanarayan, V., Kriauciunas, A., Manetta, J., Montrose, C., & Sittampalam, G. (2019). *Immunoassay methods*. En S. Markossian, A. Grossman, H. Baskir, et al. (Eds.), *Assay Guidance*

Manual (Internet). Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92434/>

Diametra. (2011). *FSH para análisis de rutina: Inserto técnico del kit DKO010*. Ed. 05/2011. DCM010-10. Foligno, Italia: DiaMetra S.r.l.

Díaz-Garzón, J., Avivar-Oyonarte, C., & Cabezas-Herrera, J. (2015). Interferencias por anticuerpos heterófilos y otros factores del huésped en inmunoensayos. *Revista del Laboratorio Clínico*, 8(1), 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2015.02.002>

Díaz Molina, A., Iriarte Crespo, M., López Martín, M., & García de la Torre, N. (2023). Interferencias analíticas en inmunoensayos hormonales: causas, mecanismos y estrategias de detección. *Cuadernos de Bioética*, 34(2), 105–116. <https://doi.org/10.36151/cbr.23.2.105>

Díaz T., R. E., Véliz L., J., & Wohlk G., N. (2015). Laboratorio de hormonas: Aspectos prácticos. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(6), 776-787. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2015.10.016>

Dong, B. J. (2000). How medications affect thyroid function. *Western Journal of Medicine*, 172(2), 102-106. <https://doi.org/10.1136/ewjm.172.2.102>

Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. (2023, marzo 15). Domperidone. National Institute of Child Health and Human Development. PMID: 30000430.

Esteban Jiménez, Ó., Letosa Gaudó, J., Moreno Juste, A., Urieta González, L., & González Rubio, F. (2020). *Interferencia de la biotina en las pruebas de función tiroidea*. Medicina de Familia. SEMERGEN. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.06.018>

Favresse, J., Burlacu, M. C., Maiter, D., & Gruson, D. (2018). *Interferences with thyroid function immunoassays: Clinical implications and detection algorithm*. *Endocrine Reviews*, 39(5), 830–850. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00025>

Ferreira Ocampo, P. J., Torregrossa Benavent, A., Jaime Lara, E., & Almodóvar Ruiz, F. (2024). Sospecha de la interferencia en la determinación de las hormonas tiroideas en la práctica clínica real. *Atención Primaria Práctica*, 6, Artículo 100199. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.100199>

França, L. G., Abreu, C. M., Bergmann, A., & Vaisman, M. (2020). Interference of biotin supplementation in thyroid hormone immunoassays: clinical case and brief review. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 64(1), 78–83.

Fung L. Aspectos metabólicos de los anticonceptivos hormonales. En: Bajares de Lilue M, González Blanco M, Pizzi La Veglia R, Editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal. Actualización 2023. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 84(sup 1):27-60. DOI 10.51288/0084S103

Fyfe, T. J., Kellam, B., Sykes, D. A., Capuano, B., Scammells, P. J., Lane, J. R., et al. (2019). Structure-Kinetic Profiling of Haloperidol Analogues at the Human Dopamine D2 Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62, 9488-9520.

Ghazal, K., Brabant, S., Prie, D., & Piketty, M.-L. (2022). Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. *Annals of Laboratory Medicine*, 42(1), 3-23. <https://doi.org/10.3343/alm.2022.42.1.3>

García-Agudo, R., Cano-Egea, J. M., & García-Santos, J. M. (2015). *Interferencia de valores bajos de autoanticuerpos antitiroglobulina en la determinación de tiroglobulina*. *Endocrinología y Nutrición*, 62(6), 283–284. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.10.009>

García-Luna, P. P., Acuña, R. A., Córdova, C. I., & Álvarez, D. (2009). Interferencias farmacológicas en la determinación de prolactina sérica. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 20(5), 589–594. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(09\)70590-1](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(09)70590-1)

García-Luna, P. P., Córdova, C. I., Acuña, R. A., & Álvarez, D. (2013). Interferencias farmacológicas en la evaluación de la prolactina. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(3), 375–381. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2013.04.011>

Giovanella, L., Keller, F., Ceriani, L., & Tozzoli, R. (2009). Heterophile antibodies may falsely increase or decrease thyroglobulin measurement in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 47(8), 952–954. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.230>

Gontijo, M. C. D., Vasconcellos, L. de S., & Ribeiro-Oliveira, A. Jr. (2015). Hook effect and linear range in prolactin assays: Distinct confounding entities. *Pituitary*, 18(2), 160–163. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0632-3>

González-Casaus ML, Fernández-Calle P, Buño Soto A. Should clinical laboratories adapt to the reality of

Granada, M. L., & Rodríguez Espinosa, J. (2000). Interferencias por anticuerpos en la valoración bioquímica de la función tiroidea. *Endocrinología y Nutrición*, 47(7), 304–307. [https://doi.org/10.1016/s0300-9565\(00\)74614-7](https://doi.org/10.1016/s0300-9565(00)74614-7)

Granada, M. L., & Rodríguez Espinosa, J. (s.f.). *Interferencias por anticuerpos en la valoración bioquímica de la función tiroidea*. *Endocrinología y Nutrición*. <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-interferencias-por-anticuerpos-valoracion-bioquimica-9364>

Grüner, N., Stambouli, O., & Ross, R. S. (2019). Biotin interference in diagnostics—The role of laboratory diagnostics. *Laboratoriumsmedizin*, 43(1), 5–13.

Guastapaglia, L., Chiamolera, M. I., Viana Lima Junior, J., Ferrer, C. M. F., Godoy Viana, L., Veiga Chang, C., Andrade Siqueira, R., Monteiro Barros Maciel, R., Henriques Vieira, J. G., & Biscolla, R. P. M. (2024). Diagnóstico falso de carcinoma de tiroides recurrente: la importancia de las pruebas de anticuerpos heterófilos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 68, Artículo E230115. <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2023-0115>

Haddad, R. A., Giacherio, D., & Barkan, A. L. (2019). Interpretation of common endocrine laboratory tests: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 5, Artículo 12. <https://doi.org/10.1186/s40842-019-0086-7>

Hernández Chávez, M., Fabila Bustos, D. A., & Cruz Ramírez, A. (s.f.). *Propuesta experimental, quimioluminiscencia y rapidez de reacción*. [Manuscrito no publicado].

Holze, F., Ley, L., Müller, F., Becker, A. M., Straumann, I., Vizeli, P., et al. (2022). Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 47, 1180–1187.

- Infinosis. (2021). *FSH – Hormona folículoestimulante (FIA)* [Inserto técnico]. IN027704 V2.
- Ismail, A. A. (2015). Insulin analogues as a new example of interference in insulin assays. *Annals of Clinical Biochemistry*, 52(5), 597–599. <https://doi.org/10.1177/0004563215590165>
- International Organization for Standardization. (2022). *ISO 15197:2022 – In vitro diagnostic test systems – Requirements for analytical performance and declaration of interference and cross-reactivity*. Ginebra: ISO.
- Ismail, A. A. A., Barth, J. H., & Patel, D. (2021). Recurrent Gonadotropin Immunoassay Interference in a Young Woman: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 719029. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.719029>
- Ismail, A. A. A., Walker, P. L., Cawood, M. L., & Barth, J. H. (2002). Heterophilic antibodies: A problem for all immunoassays. *Annals of Clinical Biochemistry*, 39(3), 273–287. <https://doi.org/10.1258/000456302760082791>
- Ismail, A. A. A., Walker, P. L., Cawood, M. L., & Barth, J. H. (2002). Hormone immunoassay interference: A 2001 update. *Clinical Chemistry*, 48(8), 1112–1131. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.8.1112>
- Jaume, J. C., Mendel, C. M., Frost, P. H., Greenspan, F. S., & Laughton, C. W. (1996). Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid*, 6, 79–83.
- Jiménez García, C., Ortega Fernández, P., Torregrosa Quesada, M. E., González Bueno, V., Botella Belda, M. T. & Alfayate Guerra, R. (2020). False hyperthyroidism caused by interference in immunoassays. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0097>
- Larsen, C. B., Petersen, E. R. B., Overgaard, M., & Bonnema, S. J. (2021). Macro-TSH: A Diagnostic Challenge. *European Thyroid Journal*, 10(1), 93–97. <https://doi.org/10.1159/000509184>
- Lauro, C., Corcuff, J.-B., Brossaud, J., & Georges, A. (2020). Conduite à tenir devant une suspicion d'interférence analytique lors d'un immunodosage. *Annales de Biologie Clinique*, 78(1), 70–73. <https://doi.org/10.1016/j.abc.2019.12.003>
- Leiva Bianchi, M. (2005). Interferencias en inmunoanálisis: situación actual. *Revista del Laboratorio Clínico*, 1(2), 107–114.
- Lépez, M., Caamaño, E., Romero, C., Fiedler, J., & Araya, V. (2010). Determinación de los niveles de cortisol salival en una muestra de sujetos de Santiago de Chile. *Revista Médica de Chile*, 138(2), 168–174. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000200003>
- Li, D., Radulescu, A., Shrestha, R. T., & McConnell, J. P. (2017). Association of Biotin Ingestion With Performance of Hormone and Nonhormone Assays in Healthy Adults. *JAMA*, 318(12), 1150–1160.
- Long, N., Nguyen, L., & Stevermer, J. (2015). PURLS: It's time to reconsider early morning testosterone tests. *The Journal of Family Practice*, 64(7), 418–419. <https://doi.org/10.1370/afm.1812>

- López, C., Fernández, R., & Ramírez, M. (2021). *RESULT DISCORD TIROIDES* [Informe clínico].
- López Morante, A., & Tovar Zapico, L. A. (2019). *Variabilidad e interferencias en los inmunoensayos*. *Laboratorio Clínico*, 20(1), 35–41.
- Lu, Z., Sun, Y., Zhang, Y., Chen, Y., Guo, L., Liao, Y., et al. (2022). Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 12, 267.
- Martínez, C., Delgado, L., & González, N. (2020). Interferencias por anticuerpos en la valoración bioquímica de la función tiroidea. *Endocrinología y Nutrición*, 67(1), 34–41.
- Mauri Dot, M., & Alfayate Guerra, R. (2013). *Causas de resultados discordantes entre TSH y hormonas tiroideas*. *Educación Continuada en el Laboratorio Clínico*, 17, 23–31.
- Ministerio de Salud de Chile. (2010). *Guía Clínica Enfermedad de Parkinson. Serie Guías Clínicas MINSAL* (pp. 17-25). Santiago de Chile.
- Ministerio de Salud de la Nación, Dirección de Géneros y Diversidad Nacional de Salud Sexual y Reproductiva. (2020). *Atención de la salud integral de las personas trans, travestis y no binarias. Guía para el equipo de salud* (pp. 74-100).
- Molitch, M. E. (2020). Management of drug-induced hyperprolactinemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 49(1), 143–158.
- Monroy, C. I. (2021). Anticuerpos heterófilos: fuente de error en los inmunoensayos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 55(3), 415–422. <https://doi.org/10.21877/232322.70126>
- Montes Barqueros, N. (2018). *Técnicas de inmunodiagnóstico*. Editorial Síntesis.
- Moya, M., Rodríguez, J., & Requena, A. (2021). Sospecha de la interferencia en la determinación de las hormonas. *Atención Primaria*, 53(4), 101–106.
- Ohe MN, Takimoto RM, Ferrer CMAF, Viana Lima J, Biscolla RP, Vieira JGH, Chiamolera MI. PTH immunoassay
- Owen, W. E., & Roberts, W. L. (2004). Cross-reactivity of three recombinant insulin analogs with five commercial insulin immunoassays. *Clinical Chemistry*, 50(1), 257-259.
- Paczkowska, K., Otlewska, A., Loska, O., Kolačkov, K., Bolanowski, M., & Daroszewski, J. (2020). Laboratory interference in the thyroid function test. *Endokrynologia Polska*, 71(6), 551-560. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0079>
- Pelanda, M., Rivera, J. A., & Pérez, S. (2023). Los grandes simuladores: Interferencia de valores bajos de autoanticuerpos antitiroglobulina en la determinación de tiroglobulina. *Endocrinología y Nutrición*, 70(1), 15–20.
- Piketty, M. L., Polak, M., Flechtner, I., Gonzales-Briceño, L., & Souberbielle, J. C. (2017). False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin–biotin-based immunoassays: The problem revisited. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 55(6), 780–788.

Piketty ML, Prie D, Sedel F, Bernard D, Hercend C, Chanson P, Souberbielle JC. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med*. 2017 May 1;55(6):817-825. doi: 10.1515/cclm-2016-1183. PMID: 28222020.

Potau Vilalta, N., & Carreño de Puig, A. (2007). Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). *Endocrinología y Nutrición*, 54(2), 109–117.

Prasannakumar, A., Suhas, S., & Kumar, V. (2023). Amisulpride-Induced High Elevation in Prolactin Levels. *Primary Care Companion for CNS Disorders*, 12, 25.

Preissner, C. M., O’Kane, D. J., Singh, R. J., Morris, J. C., & Grebe, S. K. G. (2003). Phantoms in the assay tube: Heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(7), 3069–3074. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030122>

Priou, A., Bruder, N., Bégou, D., Morange, I., Graziani, N., Grisoli, F., et al. (1995). Glycosylated and non-glycosylated prolactin forms are increased after opioid administration as part of surgical anaesthesia. *Clinical Endocrinology*, 43, 213-217.

Pusiol, E., Mayorga, L. S., Perinetti, H. A., Scognamillo, A. C., & Giribet, G. (2004). Interferencia de valores bajos de autoanticuerpos antitiroglobulina en la determinación de tiroglobulina. *Endocrinología y Nutrición*, 51(2), 105–110. [https://doi.org/10.1016/s1575-0922\(04\)74635-4](https://doi.org/10.1016/s1575-0922(04)74635-4)

Ramos-Leví, A. M., Montañez, M. C., Ortega, I., Cobo, M. J., & Calle-Pascual, A. L. (2013). Cuando la analítica desconcierta: interferencia en la determinación de tirotropina debido a factor reumatoide. *Endocrinología y Nutrición*, 60(6), 342–345. [pmc.ncbi.nlm.nih.gov+3europepmc.org+3elsevier.es+3](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23909000/)

Ricci, V., Esteban, M. P., Sand, G., & Menises, M. M. (2021). Interference of anti-streptavidin antibodies: More common than we thought? *Clinical Biochemistry*, 90, 62–65. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.01.013>

Rosas Saucedo, J. (2017). *Diagnóstico diferencial de pacientes con hiperprolactinemia en un centro hospitalario de referencia de tercer nivel de atención* (Tesis de especialidad). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ciencias. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1234567>

Rosner, M. H., & Hoofnagle, A. N. (2014). Hormone immunoassays and potential interferences. *Clinical Chemistry*, 60(3), 541–546.

Rosner, W., Auchus, R. J., Azziz, R., Sluss, P. M., & Raff, H. (2017). Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(2), 403–413. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573>

Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., ... & Bahn, R. S. (2016). American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343–1421

Sahebkar A, Rathouska J, Simental-Mendía LE, Nachtigal P. Terapia con estatinas y concentraciones plasmáticas de cortisol: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo. *Pharmacological Research*. 2015.

Samarasinghe, S., Meah, F., Taylor, P. N., & Okosieme, O. (2017). Biotin interference with routine thyroid function tests: new guidance from the NHS. *BMJ*, *359*, j5321.

Sapin, R. (2002). The interference of insulin antibodies in insulin immunometric assays. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *40*(7), 705-708.

Sapin, R., Le Galudec, V., Gasser, F., Pinget, M., & Grucker, D. (2001). Elecsys insulin assay: Free insulin determination and the absence of cross-reactivity with insulin lispro. *Clinical Chemistry*, *47*(3), 602-605.

Seilicovich, A., Rubio, M., Duvilanski, B., Muñoz Maines, V., & Rettori, V. (1985). Inhibition by naloxone of the rise in hypothalamic dopamine and serum prolactin induced by ethanol. *Psychopharmacology*, *87*, 461-463.

Shakhatreh, M., Jehangir, A., Malik, Z., & Parkman, H. P. (2019). Metoclopramide for the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, *13*, 711-721.

Solá, A. M. (2022). Algunos aspectos que el laboratorio debe tener en cuenta ante resultados inesperados. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, *56*(1), 45-52.

Sturgeon, C. M., & Viljoen, A. (2011). Analytical error and interference in immunoassay: minimizing risk. *Annals of Clinical Biochemistry*, *48*(5), 418-432. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011073>

Sultana, A., Reilly, J., & Fenton, M. (2007). Thioridazine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *3*, CD001944.

Tate, J., & Ward, G. (2004). Interferences in immunoassay. *Clinical Biochemist Reviews*, *25*(2), 105-120.

Tate, J., & Ward, G. (2020). Interferences in immunoassay – Still a threat in the age of laboratory automation. *eJIFCC*, *31*(1), 70-91. <https://www.ifcc.org/media/477144/ejifcc2020vol31no1pp70-91.pdf>

Trainer, P. J. (2021). Growth hormone immunoassays – a guide for the perplexed. *Endocrine Connections*, *10*(4), R52-R60. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0491>

Ventura, S., Antoja Ribó, F., Chueca Rodríguez, M. P., Izquierdo Quirce, F., & Fatela Cantillo, D. (2011). *Interferencias en la detección del embarazo en los sistemas POCT*. Documentos de la SEQC, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Recuperado de <https://www.researchgate.net/publication/235798949>

Verburg, F. A., Wäschle, K., Reiners, C., Giovanella, L., & Lentjes, E. G. W. M. (2010). Heterophile antibodies rarely influence the measurement of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer patients. *Hormone and Metabolic Research*, *42*(10), 736-739. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254132>

Vesper, H. W., Botelho, J. C., & Wang, Y. (2014). Challenges and improvements in testosterone and estradiol testing. *Asian Journal of Andrology*, 16(2), 178–184. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122338>

Waghray A, Milas M, Nyalakonda K, Siperstein AE. Falsely low parathyroid hormone secondary to biotin interference: a case series. *Endocr Pract*. 2013 May-Jun;19(3):451-5. doi: 10.4158/EP12158.OR. PMID: 23337137.

Ward, G., Simpson, A., Boscato, L., & Hickman, P. E. (2017). The investigation of interferences in immunoassay. *Clinical Biochemistry*, 50(18), 1306–1311. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.08.015>

Ward, M. C., Banovich, N. E., Sarkar, A., Stephens, M., & Gilad, Y. (2021). Dynamic effects of genetic variation on gene expression revealed following hypoxic stress in cardiomyocytes. *eLife*, 10, Artículo e57345. <https://doi.org/10.7554/eLife.57345>

Wiciński, M., Malinowski, B., Puk, O., Socha, M., & Słupski, M. (2020). Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 110196.

Zhang, L., Qi, H., Xie, Y. Y., et al. (2021). Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole, metformin, and paeoniae-glycyrrhiza decoction for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 728204.