

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INTERFERENCIA EN LA CUANTIFICACIÓN DE ELECTROLITOS AL  
EMPLEAR TUBOS CON GEL SEPARADOR

Trabajo final de investigación aplicada sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Microbiología para optar al grado y título de Maestría Profesional en Especialista en Química Clínica

YENDRY P. CHAVES MADRIGAL

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

## DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a Dios, quien siempre me guía a trabajar donde se me necesita, a mis padres, mis hermanos y a mis amigos, quienes siempre creen en mí y me impulsan a seguir mis sueños.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mis padres, por todo el apoyo y el amor incondicional a lo largo de este posgrado. Agradezco a mis hermanos y cuñada por la empatía y la complicidad, ingredientes necesarios para culminar esta tarea y a mis sobrinos por llenar mi vida de luz.

Un profundo agradecimiento a mi tutora, Dra. Marianela Vargas Umaña por acompañarme en ese proceso de investigación, por escucharme cada vez que lo necesitaba y por todos los consejos valiosos que me brindó, para la vida personal y profesional.

Le agradezco también al Dr. Alberto Bonilla Sequeira, al Dr. Pablo Ortíz Barboza y a todo el personal de Laboratorios LABIN S.A por la ayuda brindada para la realización de este trabajo de investigación y al Dr. Steve Quirós Barrantes y al Dr. Manuel Jiménez Díaz por el acompañamiento, revisión y sugerencias realizadas a este TFG.



**SISTEMA DE ESTUDIOS EN POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES EN MICROBIOLOGÍA**

**ACTA-44-2020**

**Acta presentación de Requisito Final de Graduación Trabajo de Investigación**

Sesión del Tribunal Examinador celebrada el martes 15 de diciembre de 2020 con el objeto de recibir el informe oral de la estudiante **Yendry Pamela Chaves Madrigal** carné #**B11883**, quien se acoge al Reglamento General del Sistema de Estudios de Posgrado para presentar el Trabajo Final de Graduación, para optar por el grado académico de **Especialista en Química Clínica**. Están presentes los siguientes miembros del Tribunal Examinador: Steve Quirós Barrantes, PhD., quien preside y Manuel Jiménez Díaz, PhD., lectores, Marianela Vargas Umaña, MSc., tutora.

**ARTICULO 1**

Quien preside solicita a la postulante realizar la presentación oral de su Trabajo de Investigación titulado: **“Interferencia en la cuantificación de electrolitos al emplear tubos con gel separador”**

**ARTICULO 2**

Terminada la disertación, los miembros del Tribunal Examinador interrogan a la postulante durante el tiempo reglamentario y, una vez concluido el interrogatorio, el Tribunal se retira a deliberar.

**ARTICULO 3**

El Tribunal Examinador declara el Trabajo Final de Graduación: Aprobado  Reprobado

**ARTICULO 4**

Se da lectura al acta que firman los miembros del Tribunal Examinador y la Postulante, a las 17:45 horas.

Nombre	Firma	No. Cédula
Steve Quirós Barrantes Quien preside		110600117
Marianela Vargas Umaña		106530217
Manuel Jiménez Díaz		105840289
Yendry Pamela Chaves Madrigal Estudiante		402180734

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nota: Solamente firmarán el acta los responsables de la actividad descrita

# ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b> .....	ii
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	iii
<b>RESUMEN</b> .....	v
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	vi
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	viii
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	ix
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1 Antecedentes.....	1
1.2 Los electrolitos.....	5
1.3 Justificación.....	9
1.4 Hipótesis.....	11
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	12
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	13
<b>4. RESULTADOS</b> .....	16
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	34
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	37
<b>7. ANEXOS</b> .....	38
<b>8. REFERENCIAS</b> .....	68

## RESUMEN

Los tubos con gel separador para suero sanguíneo se utilizan ampliamente para recolectar, transportar y almacenar muestras de sangre con el fin de realizar ensayos de Química Clínica. Se plantea la necesidad de verificar si existe interferencia en la cuantificación de los electrolitos en tubos con gel en las condiciones preanalíticas de transporte y almacenamiento que con más frecuencia se presentan en el laboratorio y comparar los resultados obtenidos con los tubos sin gel. Se emplearon restos de muestras asociadas a un mismo paciente para cuantificar los electrolitos, recolectadas en dos tipos diferentes de tubos: sin gel de la marca Vacutainer® Becton Dickinson y en tubos con gel de la marca Vacuette® Greiner Bio-one. Para analizar los datos obtenidos se empleó una prueba no paramétrica de Wilcoxon, un ANOVA factorial y un análisis de regresión lineal simple. Los resultados obtenidos sugieren que no existe interferencia al emplear dichos tubos y que es adecuado emplear tanto los tubos con gel como los sin gel para realizar la cuantificación de electrolitos. Debido a que cada laboratorio utiliza diferentes marcas comerciales de tubos primarios y situaciones preanalíticas únicas y desiguales es difícil que los resultados obtenidos en este trabajo puedan ser aplicables a todas las marcas de tubos, ya que pueden ser diferentes en cuanto a la composición de la pared, los tapones o del gel utilizado. Por lo anterior, se debe realizar la verificación cada vez que se cambia de marca o se introduce un tipo de tubo diferente al laboratorio.

## LISTA DE TABLAS

Tabla I. Intervalos de referencia (suero) según grupo etario, para la cuantificación de los electrolitos.....	8
Tabla II. Imprecisión del ensayo ICT (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> ) Sample Diluent de ARCHITECT cSystems reportado en el inserto.....	14
Tabla III. Resumen del análisis de Wilcoxon, para la concentración medida de potasio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.....	17
Tabla IV. Resumen del análisis de regresión lineal, error sistemático proporcional y constante así como el error máximo permitido por RIQAS y CLIA, para la concentración medida de potasio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.....	21
Tabla V. Resumen del análisis de Wilcoxon, para la concentración medida de sodio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.....	23
Tabla VI. Resumen del análisis de regresión lineal, error sistemático proporcional y constante así como el error máximo permitido por RIQAS y CLIA, para la concentración medida de sodio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.....	27
Tabla VII. Resumen del análisis de Wilcoxon, para la concentración medida de cloruro en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.....	29
Tabla VIII. Resumen del análisis de regresión lineal, error sistemático proporcional y constante así como el error máximo permitido por RIQAS y CLIA, para la concentración medida de cloruro en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.....	33
Tabla IX. Valores obtenidos de la concentración de sodio empleando tubos sin gel y con gel separador a las 0 (+2) horas.....	38
Tabla X. Valores obtenidos de la concentración de sodio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y con gel separador a las 8 ± 2 horas.....	40

Tabla XI. Valores obtenidos de la concentración de sodio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y sin gel separador a las $8 \pm 2$ horas.....	42
Tabla XII. Valores obtenidos de la concentración de sodio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y con gel separador a las $24 \pm 2$ horas.....	44
Tabla XIII. Valores obtenidos de la concentración de sodio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y sin gel separador a las $24 \pm 2$ horas.....	46
Tabla XIV. Valores obtenidos de la concentración de potasio empleando tubos sin gel y con gel separador a las 0 (+2) horas.....	48
Tabla XV. Valores obtenidos de la concentración de potasio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y con gel separador a las $8 \pm 2$ horas.....	50
Tabla XVI. Valores obtenidos de la concentración de potasio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y sin gel separador a las $8 \pm 2$ horas.....	52
Tabla XVII. Valores obtenidos de la concentración de potasio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y con gel separador a las $24 \pm 2$ horas.....	54
Tabla XVIII. Valores obtenidos de la concentración de potasio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y sin gel separador a las $24 \pm 2$ horas.....	56
Tabla XIX. Valores obtenidos de la concentración de cloruro empleando tubos sin gel y con gel separador a las 0 (+2) horas.....	58
Tabla XX. Valores obtenidos de la concentración de cloruro empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y con gel separador a las $8 \pm 2$ horas.....	60
Tabla XXI. Valores obtenidos de la concentración de cloruro empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y sin gel separador a las $8 \pm 2$ horas.....	62
Tabla XXII. Valores obtenidos de la concentración de cloruro empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y con gel separador a las $24 \pm 2$ horas.....	64
Tabla XXIII. Valores obtenidos de la concentración de cloruro empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y sin gel separador a las $24 \pm 2$ horas.....	66



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico de la concentración medida de potasio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.....	18
Figura 2. Gráficos de la concentración medida de potasio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.....	20
Figura 3. Gráfico de la concentración medida de sodio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.....	24
Figura 4. Gráficos de la concentración medida de sodio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.....	26
Figura 5. Gráfico de la concentración medida de cloruro en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.....	30
Figura 6. Gráficos de la concentración medida de cloruro en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.....	32

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALP: fosfatasa alcalina

ALT: alanina aminotransferasa

AST: aspartato aminotransferasa

BD: Becton Dickinson

CAP: Organizaciones como el Colegio Americano de Patólogos

Cl<sup>-</sup>: cloruro

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CO<sub>2</sub>: dióxido de carbono

EC: Comisión Europea

GAM: Gran Área Metropolitana

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonato

HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana

ISE: electrodo ión selectivo

K<sup>+</sup>: potasio

Na<sup>+</sup>: sodio

OMS: Organización Mundial de la Salud

T4: tiroxina



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Yendry P. Chaves Madrigal, con cédula de identidad 402180734, en mi condición de autor del TFG titulado Interferencia en la cuantificación de electrolitos al emplear tubos con gel separador.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Yendry Pamela Chaves Madrigal

Número de Carné: B11883 Número de cédula: 402180734

Correo Electrónico: yendrychaves14@gmail.com

Fecha: 02/02/2021 Número de teléfono: 8333-0011

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Marianela Vargas Umaña, MSc.

YenChaves

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Antecedentes**

#### **Historia e importancia de la fase preanalítica**

La variabilidad preanalítica juega un papel crucial en el diagnóstico de laboratorio. A lo largo de las últimas décadas se ha acumulado evidencia que muestra que la mayoría de errores en el laboratorio surgen de actividades manuales relacionadas con la recolección y manejo de las muestras biológicas (Lippi *et al.*, 2016). Los factores preanalíticos, representan un alto porcentaje (entre 31 y 75%) de errores de laboratorio y, al igual que los procesos analíticos, deberían minimizarse (Hepburn *et al.*, 2016).

La toma de muestra de sangre, el transporte y almacenamiento, hasta llegar finalmente a los métodos de procesamiento de la muestra, comprenden la etapa preanalítica de los ensayos clínicos de un laboratorio. La toma de sangre adecuada incluye la correcta elección de los tubos, esto con el fin de garantizar la precisión de los resultados que se vayan a obtener (Babakhani *et al.*, 2018, Hepburn *et al.*, 2016).

Con el paso de los años, la generación de nuevos conocimientos y el desarrollo de la tecnología, dieron paso a cambios importantes en la fase preanalítica, uno de ellos fueron las jeringas, estas se vieron reemplazadas por los tubos con vacío. El primer tubo de vacío fue inventado por Joseph Kleiner en 1949 y asignado a Becton Dickinson (Babakhani *et al.*, 2018). En la actualidad, en el mercado se encuentran tubos de diferente tamaño y características, tanto para su uso en adultos como para niños, y existe un código de color en las tapas que facilita conocer el tipo de aditivo que tiene el tubo.

Los tubos simples, sin gel, presentan muchas limitaciones que dificultan por ejemplo el almacenamiento prolongado de las muestras de sangre y la separación adecuada del suero del paquete celular, con el tiempo la muestra sufre hemólisis. Fue hasta 1976 que los tubos con gel separador fueron introducidos por la casa comercial de Becton Dickinson (BD) y se usaron para determinaciones de química, serología, inmunología y pruebas de HIV (Babakhani *et al.*, 2018).

Las casas comerciales que fabrican y distribuyen los tubos con gel separador, usualmente efectúan la descripción de los materiales empleados en la manufacturación del gel, realizan pruebas de la densidad del mismo para así establecer el tiempo y

velocidad de centrifugado adecuados, y también realizan la validación del empleo de dichos tubos en la cuantificación de algunos analitos para garantizar que el empleo de sus productos no contribuye a errores en la fase preanalítica del laboratorio clínico.

### **Fabricación del gel**

El gel separador mejora significativamente la estabilidad de los analitos, facilita el almacenamiento y el transporte de los mismos, actúa como una barrera para prevenir la contaminación de la muestra de suero con componentes celulares, sin embargo, el rendimiento del gel se ve afectado por factores como la viscosidad y la densidad del gel, la velocidad de centrifugación, la temperatura y las condiciones de almacenamiento (Babakhani *et al.*, 2018, Ventham *et al.*, 2015). Para una separación ideal, el gel debe de tener una composición estable en ausencia de cualquier aplicación de fuerza centrífuga, debe de ser químicamente inerte y tener una densidad intermedia a las fases sanguíneas a separar (Babakhani *et al.*, 2018).

Los fabricantes de gel a menudo usan un polímero líquido junto con un relleno orgánico o inorgánico en la formulación de gel para lograr la densidad apropiada del mismo, pero hay diversos aportes e invenciones en la fabricación del gel, que pretenden mejorar el rendimiento para diversos propósitos. Por ejemplo, añadir una fracción polimerizable para separar la fase celular empobrecida y la fase enriquecida en células; también se propuso agregar una barrera de copoliéster a partir de un ácido dibásico de cadena corta, un ácido graso polimérico y un diol alifático saturado de cadena ramificada. En esta invención, cantidades pequeñas de sílice como carga inerte fueron particularmente útiles con los copoliésteres para mejorar las características de flujo del gel durante la centrifugación (Babakhani *et al.*, 2018).

También, se han propuesto formulaciones para separar fracciones más pesadas y ligeras de una muestra de fluido, empleando una mezcla de polvos de dióxido de silicio hidrófobo y de silicio o una mezcla de un polímero líquido y polvo de dióxido de silicio. Se propuso una formulación de gel para separar el suero sanguíneo, este gel estaba compuesto de hidrocarburo policíclico, un oligómero de ciclopentadieno y un éster ftálico. En otros intentos, se inventó un material separador de suero o plasma que incluía un componente curado por humedad. Otra invención fue una sustancia separadora que se

polimerizó en poco tiempo hasta la dureza deseada (el gel separador tenía una estructura de poliéster) (Babakhani *et al.*, 2018).

Con tantos cambios, mejoras, invenciones en la composición del gel separador, se empieza a ver la necesidad de investigar el efecto del gel, el activador de la coagulación y el contenido de surfactante de los tubos con gel separador que ofrecen las casas comerciales en los diferentes analitos (Babakhani *et al.*, 2018).

### **Evaluación de la interferencia del gel separador en la cuantificación de algunos analitos**

La mayoría de tubos de recolección de muestras de sangre disponibles en el mercado se considera que están elaborados con materiales inertes, sin potencial para afectar los analitos de interés. Sin embargo, los componentes de los tubos de recolección de suero pueden afectar los análisis posteriores, incluidos el tapón, el material de la pared del tubo, los tensoactivos, los activadores de la coagulación y el gel separador (Ventham *et al.*, 2015, Oliveira *et al.*, 2007).

Algunos estudios mencionados en la literatura sugieren que el análisis de tiroxina (T4) y cortisol, no se ven afectados por el gel separador, sin embargo, hormonas como el estradiol y la testosterona, las vitaminas A y D y los fármacos hidrófobos si se ven afectados cuando se emplean tubos con gel separador (Babakhani *et al.*, 2018, Hegstad *et al.*, 2020, Karppi *et al.*, 2000). Aunque esto también está en discusión, pues existen reportes que evidencian que la concentración de vitamina D no se ve afectada cuando se emplean tubos con gel separador de Vacutainer® Becton Dickinson (Hayden *et al.*, 2015), por lo tanto, estos hallazgos ponen en evidencia, que no se puede generalizar los resultados obtenidos pues son dependientes del tipo de gel que posee cada tubo y de las condiciones preanalíticas particulares de cada ensayo.

Los geles disponibles, según la formulación de su composición, generan inestabilidad en ciertos analitos, y esto va a depender del tubo que se elija. Se puede presentar inestabilidad del gel polimérico en condiciones de alta temperatura, presencia de una parte de gel o una película aceitosa en el suero, la absorción de fármacos específicos (Schrapp *et al.*, 2019) (por ejemplo algunas drogas anti hipertensivas empleando tubos con gel de la marca Vacuette® Greiner Bio-one (Hegstad *et al.*, 2020)),

marcadores tumorales (por ejemplo almacenar en refrigeración los marcadores CA-125, CA-19.9, CA-15.3 empleando tubos con gel de la marca de Vacutainer® Becton Dickinson (Banfi *et al.*, 1997)) y algunas hormonas esteroideas en el gel (Babakhani *et al.*, 2018, Ventham *et al.*, 2015, Hayden *et al.*, 2015).

También se ha analizado la estabilidad de los analitos cuando se utiliza plasma en lugar de suero, empleando tubos primarios con heparina de litio y con gel separador de la marca Vacutainer® Becton Dickinson (van Balveren *et al.*, 2019, Jinks *et al.*, 2013). En el estudio realizado por Jinks *et al.*, se midieron 15 analitos: sodio, potasio, cloruro, dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, calcio, albúmina, proteínas totales, bilirrubina total, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (ALP) (Jinks *et al.*, 2013).

Esos analitos fueron almacenados luego de la medición inicial, tanto en los tubos primarios con gel separador como en alícuotas en tubos sin gel, a temperatura de refrigeración (2-8) °C y se volvieron a analizar a las 8, 16, 24 y 72 horas luego de la recolección. Al evaluar los datos obtenidos, la estabilidad de los analitos del subconjunto de tubos sin gel con las alícuotas no mostró cambios significativos a lo largo del tiempo, para los analitos almacenados en los tubos con el gel separador, se observaron diferencias significativas a partir de las 8 horas en el calcio (probablemente debido a la precipitación del mismo) y a partir de las 24 horas para el CO<sub>2</sub> (seguramente debido a la apertura de los tubos para el análisis) y a las 48 horas para el potasio, glucosa y AST (quizá debido a los restos celulares que quedan en el gel) (Jinks *et al.*, 2013). Este estudio demuestra que la refrigeración puede disminuir el consumo de glucosa por parte de las células que no quedan bien separadas por el gel, pero no previene la salida de potasio y AST.

Y en un estudio similar al anteriormente mencionado, pero analizando la estabilidad de la homocisteína, se concluyó que este analito no puede ser almacenado congelado en los tubos con heparina y con gel separador de la marca Vacutainer® Becton Dickinson. Sin embargo, la homocisteína si es estable durante 72 h en dichos tubos cuando se almacena (2-8) °C (Calam *et al.*, 2005).

## 1.2 Los electrolitos

Los electrolitos pueden clasificarse como aniones o cationes, los principales son sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) y bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), siendo los primeros tres los que se cuantifican con más frecuencia en la rutina de los laboratorios clínicos. Los electrolitos tienen un intervalo de referencia muy estrecho (Tabla I) por lo que su cuantificación exacta es fundamental para el paciente; por ello, el gel en el tubo de recolección de la muestra no debería interferir en la recuperación del analito ni con el método analítico empleado para la cuantificación (Rifai *et al.*, 2018, Bustamante y Cuba, 2013).

El sodio y el cloruro participan manteniendo la presión osmótica, el sodio tiene un papel importante en la distribución de agua en los distintos compartimentos de fluidos en el organismo. El potasio está involucrado en la regulación de la función del corazón y otros músculos. Además, todos los electrolitos participan en reacciones oxidoreducción y como cofactores de muchas enzimas en múltiples reacciones del organismo (Rifai *et al.*, 2018, Bustamante y Cuba, 2013).

### Sodio

Es el principal catión del fluido extracelular, tiene un papel central en el mantenimiento de la distribución normal del agua y la presión osmótica en el compartimento del fluido extracelular. Podrían ser causas de hiponatremia la malnutrición, vómitos prolongados, diarrea persistente, sudoración profusa, diuréticos, acidosis metabólica (causada por diabetes mellitus), hiperhidratación que lleva a edema; mientras que las causas de hipernatremia podrían ser la deshidratación, síndrome de Cushing, daño cerebral o alto consumo de sal acompañado de bajo consumo de agua (Rifai *et al.*, 2018, Bustamante y Cuba, 2013).

### Potasio

El potasio es el catión intracelular más importante, puede existir hipopotasemia en casos de desnutrición crónica, vómitos o diarrea prolongada y alcalosis metabólica, llevando a debilidad muscular, parálisis, taquicardia y eventualmente paro cardíaco; mientras que la hiperpotasemia se puede presentar ante hemólisis de la muestra (falsa hiperpotasemia, por ello se debe de evitar analizar el potasio en este tipo de muestras),



deshidratación, fallo renal con retención de potasio, terapia intravenosa inadecuada, quemaduras graves, síndrome de aplastamiento o ante una cirugía extensa, llevan a confusión mental, debilidad, parálisis flácida, bradicardia y paro cardíaco (Rifai *et al.*, 2018, Bustamante y Cuba, 2013).

## **Cloruro**

El principal anión extracelular es el cloruro, está significativamente involucrado en el mantenimiento de la distribución del agua, la presión osmótica y el equilibrio anión-catió. La cuantificación de cloruro en sudor es importante para el diagnóstico de fibrosis quística del páncreas. La hipocloremia podría estar causada por enfermedad renal con pérdida de sal, vómito, cetoacidosis diabética y algunos casos de alcalosis metabólica, mientras que la hipercloremia podría estar causada por deshidratación, acidosis metabólica asociada a diarrea prolongada, algunos casos de hiperparatiroidismo, fallo renal y ante un aumento en la ingesta de sal (Rifai *et al.*, 2018, Bustamante y Cuba, 2013).

## **Metodologías empleadas en la cuantificación de los electrolitos**

Existen varios métodos para la cuantificación de los electrolitos:

### **A. Espectrofotométricos.**

- Emisión atómica o fotometría de llama (cationes monovalentes). Es un método de análisis químico que utiliza la intensidad de la luz emitida por una llama, un plasma, un arco o chispa eléctricos en una longitud de onda particular para determinar la cantidad de un elemento en una muestra. La longitud de onda es característica de la línea espectral atómica y determina la identidad del elemento, mientras que la intensidad de la luz emitida es proporcional a la cantidad de átomos del elemento. Esta técnica es empleada para determinar la concentración de sodio, potasio y litio (Rifai *et al.*, 2018).
- Absorción atómica (cationes divalentes). Es un método de química analítica cuantificable que está basado en la atomización del analito en matriz líquida y que utiliza comúnmente un nebulizador prequemador (o cámara de nebulización) para crear una niebla de la muestra y un quemador con forma de ranura que da una

llama con una longitud de trayecto más larga, en caso de que la transmisión de energía inicial al analito sea por el método "de llama". La niebla atómica queda desolvatada y expuesta a una determinada longitud de onda emitida ya sea por la llama, o por una lámpara de cátodo hueco construida con el mismo analito a determinar o una lámpara de descarga sin electrodo. Esta técnica es empleada para determinar la concentración de calcio, zinc, cobre y magnesio (Rifai *et al.*, 2018).

B. Potenciométricos. Estos son los métodos más usados en el laboratorio clínico. El electrodo ión selectivo (ISE) realiza una medición del potencial en una celda electroquímica. Los electrodos ISE, utilizan una membrana intercambiadora ion-específica para medir la diferencia de concentración iónica entre la solución de referencia y la muestra. Esta diferencia de concentración iónica se traduce en una diferencia de potencial. Tienen como ventaja que pueden construirse para cualquier especie iónica, presentan pocos problemas analíticos, los tiempos de análisis son cortos (5 a 60 segundos), cuentan con excelente precisión y exactitud. Dentro de las desventajas se puede mencionar que presentan errores causados por la falta de selectividad, además ocurre recubrimiento repetido de proteínas de las membranas sensibles a los iones, o por la contaminación de la membrana o puente salino por iones que compiten o reaccionan con el ión seleccionado (Rifai *et al.*, 2018).

- ISE directo: La muestra no se tiene que diluir, son los más comunes en los analizadores de gases en sangre (Rifai *et al.*, 2018).
- ISE indirecto: Requiere de dilución de la muestra, son los que se usan más comúnmente en los sistemas de Química Clínica de alto rendimiento y automatizados. Se presenta el efecto de exclusión de electrolitos, que se aplica solo a los métodos indirectos y es causado por el efecto de desplazamiento de solvente de los lípidos y proteínas en la muestra, resulta en valores falsamente disminuidos (Rifai *et al.*, 2018).

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación, se empleó la metodología ICT (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) Sample Diluent de ARCHITECT cSystems, la cual consiste en un método potenciométrico ISE indirecto para la cuantificación de los electrolitos. Los

intervalos de referencia indicados para los electrolitos en suero en el inserto del método se muestran en la tabla I.

Tabla I. Intervalos de referencia (suero) según grupo etario, para la cuantificación de los electrolitos.

<b>Electrolito</b>	<b>Edad</b>	<b>Intervalo de valores aceptables (mmol/l)</b>
Sodio	Prematuros (cordón umbilical)	116 a 140
	Prematuros (48 horas)	128 a 148
	Recién nacidos (cordón umbilical)	126 a 166
	Recién nacidos	133 a 146
	Lactantes	139 a 146
	Niños	138 a 145
	<b>En adelante</b>	<b>136 a 146</b>
Potasio	Prematuros (cordón umbilical)	5.0 a 10.2
	Prematuros (48 horas)	3.0 a 6.0
	Recién nacidos (cordón umbilical)	5.6 a 12.0
	Recién nacidos	3.7 a 5.9
	Lactantes	4.1 a 5.3
	Niños	3.4 a 4.7
	<b>En adelante</b>	<b>3.5 a 5.1</b>
Cloruro	Cordón umbilical)	96 a 104
	Recién nacidos (0 a 30 días)	98 a 113
	<b>En adelante</b>	<b>98 a 107</b>

### 1.3 Justificación

El laboratorio de análisis clínicos es una empresa de alta complejidad, de la cual se espera resultados confiables. Los microbiólogos se han centrado durante años en generar sistemas de control de calidad que tienen que ver con aspectos de la fase analítica y han dejado rezagadas la fase preanalítica y postanalítica. Según la Comisión Europea (EC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que por cada 10 pacientes atendidos, uno es perjudicado por tratamientos recibidos por errores médicos en países desarrollados. Se estima que el 70% de las decisiones médicas se basan en resultados de laboratorio y 2/3 de los errores que se generan en los laboratorios clínicos se dan en la parte preanalítica (Rafai *et al.*, 2018).

Debido a lo expuesto en la introducción de este trabajo, la determinación de electrolitos es de gran importancia ya que aportan información valiosa al clínico para abordar de manera acertada a los pacientes y la calidad de estos resultados comienza con su fase preanalítica, esto incluye la selección adecuada de los tubos para la recolección de la muestra.

Los tubos con gel separador marca Vacuette® Greiner Bio-one son propuestos por el fabricante como tubos aptos para dejar el suero en el tubo primario para su posterior análisis, ya que permite mayor estabilidad de ciertos analitos cuando se mantienen bajo condiciones específicas. El diseño experimental propuesto por la casa comercial para realizar esta afirmación evalúa 2 tipos de tubos con gel de su misma manufactura, y realizaron 2 mediciones de los analitos: en el tiempo 0 y a las 48 horas posteriores a la obtención de la muestra. Dentro de los analitos que reportan como evaluados, se encuentran los tres electrolitos de interés en este estudio. Ese estudio mostró que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos con ambos tipos de tubos con gel.

El estudio reportado por la casa comercial sobre la posible interferencia o no que causa el gel separador de los tubos marca Vacuette® Greiner Bio-one sobre la determinación de electrolitos no es suficiente, pues realizaron un estudio comparativo de dos tubos con gel separador de su misma manufactura.

Organizaciones como el Colegio Americano de Patólogos (CAP) o The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recomiendan que cada laboratorio debe de verificar si los tubos empleados como tubo primario para la recolección, transporte y almacenamiento de muestras generan interferencia en la cuantificación de los analitos bajo las condiciones preanalíticas particulares de cada lugar (Rafai *et al.*, 2018, Seamark *et al.*, 1999).

Debido a lo anteriormente expuesto, es que se plantea la necesidad de verificar si existe interferencia en la cuantificación de los electrolitos en tubos con gel en las condiciones preanalíticas de transporte y almacenamiento que con más frecuencia se presentan en el laboratorio y comparar los resultados obtenidos con los tubos sin gel.

#### **1.4 Hipótesis**

La cuantificación de los electrolitos sodio, potasio y cloruro no presenta diferencias significativas cuando se toman las muestras en tubos con y sin gel separador, ni durante el almacenamiento de las mismas en refrigeración.

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Comparar la concentración de los electrolitos sodio, potasio y cloruro por un periodo de  $24 \pm 2$  horas en muestras que han sido recolectadas en tubos con y sin gel separador en pacientes ambulatorios para valorar si el gel de los tubos marca Vacuette® Greiner Bio-one genera una interferencia significativa en la medición.

### **Objetivos específicos**

1. Medir el efecto del gel separador sobre la concentración de los electrolitos sodio, potasio y cloruro en muestras que han sido recolectadas en tubos con y sin gel separador y analizadas en un periodo de 0 a 2 horas para establecer si existen diferencias en los resultados obtenidos empleando ambos tipos de tubos.
2. Medir el efecto del gel separador en la concentración de los electrolitos sodio, potasio y cloruro en muestras que han sido recolectadas en tubos con y sin gel separador y que fueron almacenadas durante  $8 \pm 2$  horas en refrigeración para obtener los resultados por ambos tipos de tubos en condiciones de almacenamiento.
3. Medir el efecto del gel separador en la concentración de los electrolitos sodio, potasio y cloruro en muestras que han sido recolectadas en tubos con y sin gel y que fueron almacenadas durante  $24 \pm 2$  horas en refrigeración para obtener los resultados por ambos tipos de tubos en condiciones de almacenamiento.

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 Determinación de la cantidad de muestras a emplear**

Se procedió a emplear el “n” indicado en el protocolo para la comparación de métodos cuantitativos en el laboratorio clínico establecido por Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), este “n” corresponde a 40 muestras (Krouwer *et al.*, 2002), las cuales fueron recolectadas y analizadas a lo largo de una semana, esto con el fin de no sesgar los resultados con la variación propia de un solo día.

#### **3.2 Selección y obtención de las muestras**

Se emplearon restos de muestras asociadas a un mismo paciente para cuantificar los electrolitos, la condición fue que dichos restos de muestras estuvieran recolectadas en dos tipos diferentes de tubos: sin gel de la marca Vacutainer® Becton Dickinson y en tubos con gel de la marca Vacuette® Greiner Bio-one (tubos que este estudio pone a prueba).

Para delimitar los criterios de selección de las muestras, se definió utilizar sólo aquellas que se tomaban el mismo día de su análisis en las primeras horas de la mañana (entre las 6:30 am y las 8:30 am), y de esta manera, realizar las tres mediciones que se proponen en este estudio.

#### **3.3 Procesamiento de las muestras**

Los restos de muestras seleccionadas fueron tomadas en diferentes laboratorios distribuidos en la Gran Área Metropolitana (GAM) del país y enviadas al laboratorio central ubicado en Zapote (esto para incluir la variable preanalítica del transporte y la distancia que recorren las muestras hasta su análisis).

A lo largo de la semana, cada muestra de las diferentes series fue analizada en tres tiempos diferentes: a las 0 (+2) horas, a las  $8 \pm 2$  horas y a las  $24 \pm 2$  horas después



de mantener la muestra en refrigeración, esto con el fin de contemplar los tres escenarios preanalíticos más frecuentes en el laboratorio.

Para la cuantificación de la concentración de los electrolitos se empleó el ensayo ICT (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) Sample Diluent de ARCHITECT cSystems. Para este ensayo, se reporta en el inserto que se pueden emplear muestras de suero recolectadas en tubos de vidrio o de plástico, con o sin gel.

En cuanto a la impresión del ensayo, en el inserto se reporta que en muestras de suero el Na<sup>+</sup> ≤ 1,5%, K<sup>+</sup> ≤ 2,7%, Cl<sup>-</sup> ≤ 2,0%. Los datos de los estudios realizados se obtuvieron empleando el protocolo EP5-A17 del NCCLS (CLSI).

Además, el ensayo ICT (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) Sample Diluent de ARCHITECT cSystem se encuentran monitoreado tanto por controles internos de aplicación diaria como controles externos participando con frecuencia en rondas interlaboratoriales de RIQAS, programa interlaboratorios y TecnoPath, todos con resultados satisfactorios en los últimos 3 años, lo que da confiabilidad en la evaluación de los resultados obtenidos para el presente estudio.

Tabla II. Imprecisión del ensayo ICT (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) Sample Diluent de ARCHITECT cSystems reportado en el inserto.

		Suero					
		Sodio		Potasio		Cloruro	
Control		Conc. 1	Conc. 2	Conc. 1	Conc. 2	Conc. 1	Conc. 2
n		80	80	80	80	80	80
Media (mmol/l)		153,4	131,1	4,2	6,4	98,6	88,6
Intraserial	D.E.	1,95	0,57	0,05	0,03	1,23	0,37
	CV%	1,3	0,4	1,2	0,4	1,3	0,4
Interserial	D.E.	0,00	0,54	0,00	0,03	0,00	0,31
	CV%	0,0	0,4	0,0	0,5	0,0	0,4
Interdiario	D.E.	0,50	0,46	0,02	0,04	0,33	0,37
	CV%	0,3	0,4	0,6	0,7	0,3	0,4
Total	D.E.	2,01	0,91	0,06	0,06	1,27	0,61
	CV%	1,3	0,7	1,4	1,0	1,3	0,7

### 3.4 Análisis de los datos

Los datos obtenidos en algunos casos no tienen distribución normal, por lo que se realizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Para este análisis de datos, se empleó el software estadístico MedCalc®.

También, para el análisis estadístico de los datos obtenidos en este experimento, se realizó un análisis ANOVA factorial. Aunque como se dijo anteriormente, los datos obtenidos en algunos casos no tienen distribución normal, cuando fue necesario, los datos fueron analizados con modelos lineales generalizados con una distribución de error tipo Poisson. Las conclusiones tanto con las pruebas paramétricas y los GLM fueron iguales, por lo que para cada electrolito se reporta sólo los datos del ANOVA factorial. Para este estudio, los datos fueron sometidos a un análisis estadístico y representación gráfica empleando el programa RStudio.

Además, se realizó una comparación de los resultados por medio de un estudio de correlación por regresión lineal empleando el programa Excel, esto para cada uno de los 3 analitos, comparando los dos diferentes tipos de tubos y los diferentes tiempos de almacenamiento. Para este análisis, no se emplearon los datos que superaban el valor de  $3 S_{xy}$  (error estándar del estimado).

Para el estudio de correlación por regresión lineal simple, se empleó como método de referencia la medición de la concentración de los electrolitos en el tubo sin gel separador a las 0 (+2) horas, por lo que se graficó en todos los casos en el eje "x". En el eje "y" se graficaron los resultados obtenidos empleando los tubos con gel y sin gel separador en los diferentes tiempos de almacenamiento.

A partir de los datos obtenidos, se determinó la ecuación de la recta, el error sistemático proporcional y constante, el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) y de correlación ( $r$ ) y el error estándar del estimado ( $S_{xy}$ ).

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Cuantificación de potasio variando el tubo de recolección y el tiempo de almacenamiento de la muestra de suero.**

Al realizar la prueba no paramétrica de Wilcoxon, cuando el valor “p” es  $<0,05$  (valor de significancia elegido), se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ), es decir, la diferencia entre las medianas es significativamente diferente. En la tabla III se encuentran resumidos los valores obtenidos para cada uno de los tipos de tubos en los diferentes tiempos, comparados con el tubo sin gel obtenido y analizado en el tiempo 0 (+2) horas.

Tabla III. Resumen del análisis de Wilcoxon, para la concentración medida de potasio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.

	Z calculado	$\alpha$	Z $_{1-\alpha/2}$	p-valor	Hipótesis
					H <sub>0</sub> : Mediana de las diferencias = 0 H <sub>1</sub> : Mediana de las diferencias $\neq$ 0
<b>POTASIO</b>					
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (0 (+2) horas)	-0,856	0,05	1,960	0,392	Se acepta la hipótesis H <sub>0</sub>
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (8 $\pm$ 2 h)	-1,249	0,05	1,960	0,212	Se acepta la hipótesis H <sub>0</sub>
Sin gel (0 (+2) horas) vs sin gel (8 $\pm$ 2 h)	-2,498	0,05	1,960	0,013	Se acepta la hipótesis H <sub>1</sub>
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (24 $\pm$ 2 h)	-1,073	0,05	1,960	0,283	Se acepta la hipótesis H <sub>0</sub>
Sin gel (0 (+2) horas) vs sin gel (24 $\pm$ 2 h)	-3,607	0,05	1,960	0,0003	Se acepta la hipótesis H <sub>1</sub>

Los resultados obtenidos al comparar el tubo con gel separador y el tubo sin gel, muestran que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la concentración de potasio al realizar la primera lectura a las 0 (+2) horas, tampoco existe una diferencia estadísticamente significativa al dejar el suero más tiempo en contacto con el gel tras  $8 \pm 2$  horas de almacenamiento en refrigeración, ni tampoco al almacenar el suero en tubos de transporte (sin gel) la misma cantidad de tiempo. Los resultados también muestran que al dejar el suero en contacto con el gel separador en condiciones de almacenamiento en refrigeración toda la noche y analizar la muestra a las  $24 \pm 2$  horas posterior a la toma de la muestra, no causa variaciones estadísticamente significativas en la concentración del potasio, ni tampoco al almacenar el suero en tubos de transporte (sin gel) ese mismo periodo (figura 1).

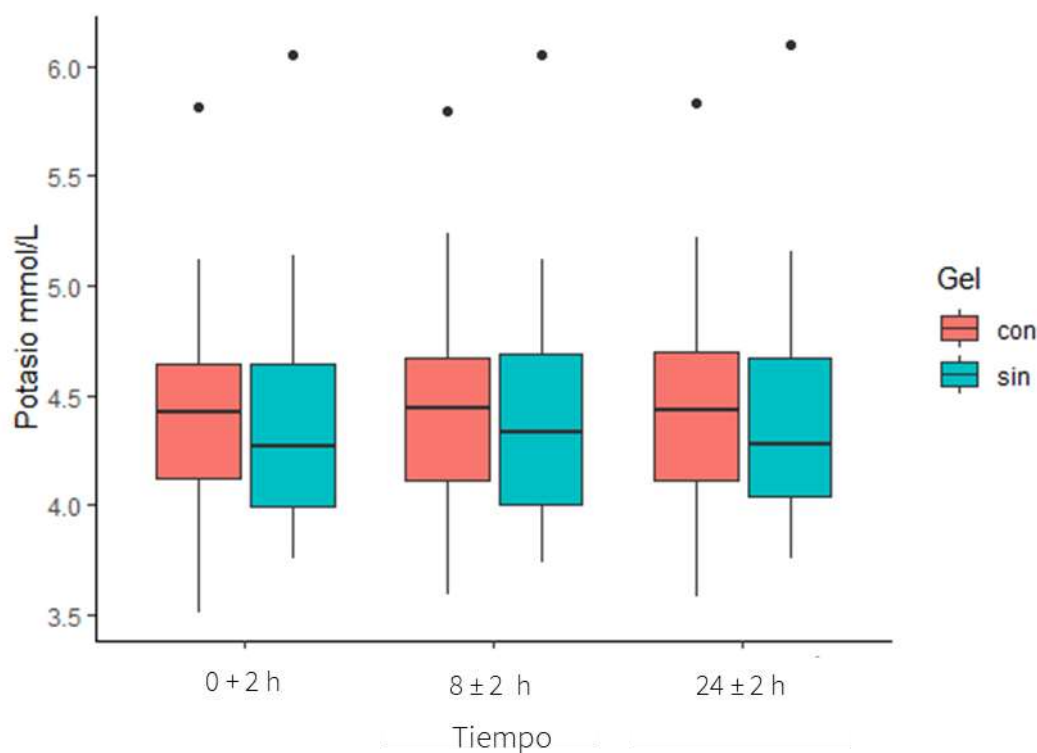


Figura 1. Gráfico de la concentración medida de potasio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador. El análisis estadístico no muestra variaciones estadísticamente significativas, con  $p=0.9985$ ,  $gl=234$  y  $F=0.04987$ .

Al llevar a cabo el análisis de correlación por regresión lineal, comparando las muestras recolectadas tanto en tubos con gel separador como las recolectadas en tubos sin gel separador, almacenadas durante diferentes tiempos en refrigeración, no se encuentra una diferencia que sea clínicamente significativa (figura 2). En este caso, los valores de  $r$  y  $r^2$  no se pueden interpretar como en un estudio habitual de correlación (según la Guía EP9 de la CLSI un  $r \geq 0,975$  ( $r^2 \geq 0,95$ ) es adecuado para los ensayos rutinarios del laboratorio) pues se trabaja en un rango analítico muy estrecho y es muy difícil encontrar al azar, pacientes con valores patológicos de potasio que ayuden a mejorar la distribución de los puntos a lo largo de la línea de mejor ajuste (tabla IV).

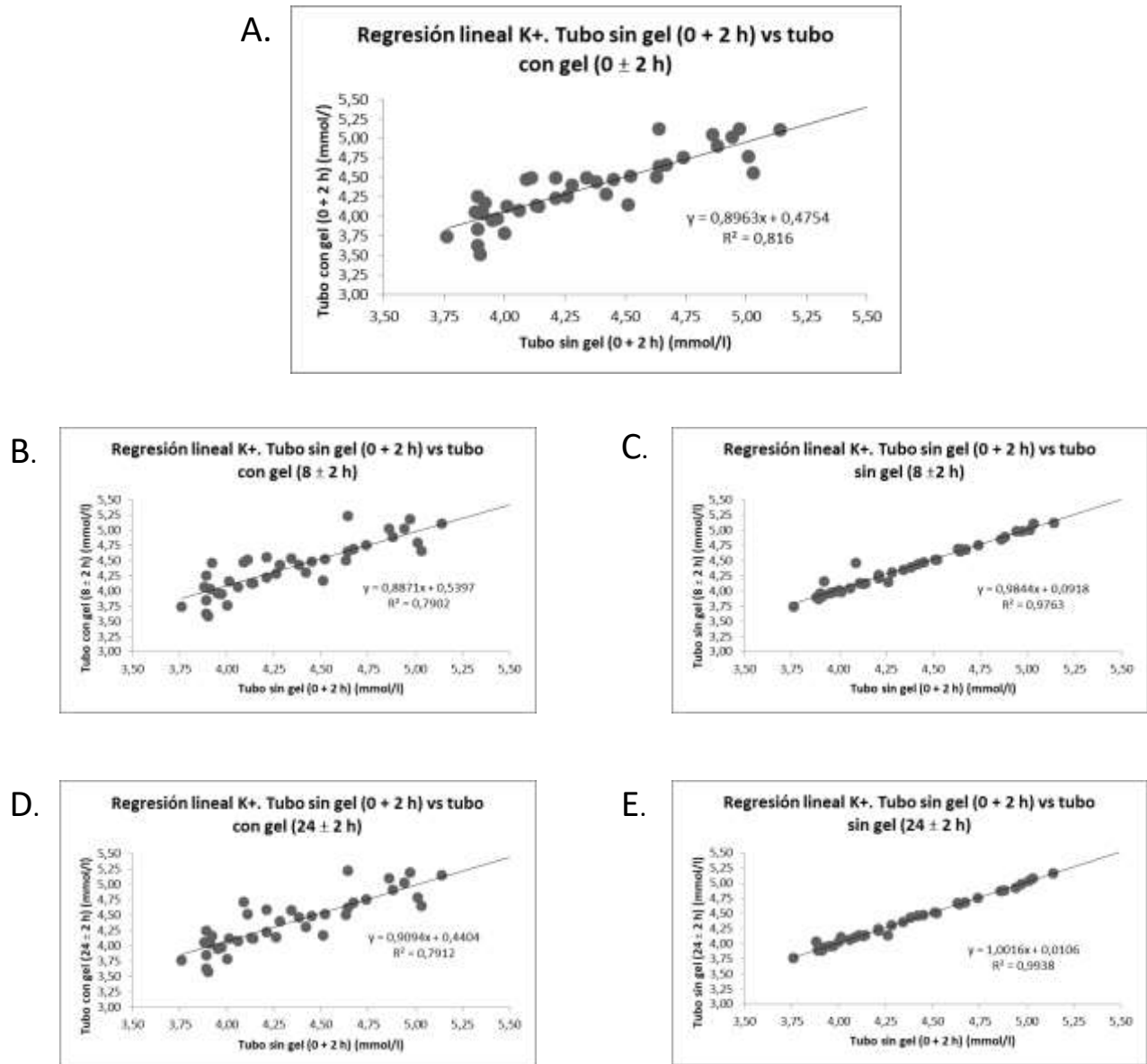


Figura 2. Gráficos de la concentración medida de potasio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador. **A.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo con gel (0 + 2 horas). **B.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo con gel (8 ± 2 horas). **C.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo sin gel (8 ± 2 horas). **D.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo con gel (24 ± 2 horas). **E.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo con gel (24 ± 2 horas).

Tabla IV. Resumen del análisis de regresión lineal, error sistemático proporcional y constante así como el error máximo permitido por RIQAS y CLIA, para la concentración medida de potasio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.

Potasio	Ecuación de la recta	Error sistemático proporcional (%)	Error sistemático constante (mmol/l)	r	r <sup>2</sup>	Sxy	Error total permitido	
							RIQAS	CLIA
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (0 (+2) horas)	y= 0,8963x+ 0,4754	-10,37	+0,4754	0,903	0,8160	0,206	3,9%	± 0,5 mmol/l
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (8 ± 2 h)	y= 0,8871x+ 0,5397	-11,29	+0,5397	0,889	0,7902	0,221		
Sin gel (0 (+2) horas) vs sin gel (8 ± 2 h)	y= 0,9844x+ 0,0918	-1,56	+0,0918	0,988	0,9763	0,074		
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (24 ± 2 h)	y= 0,9094x+ 0,4404	-9,06	+0,4404	0,890	0,7912	0,226		
Sin gel (0 (+2) horas) vs sin gel (24 ± 2 h)	y= 1,0016x+ 0,0106	+0,16	+0,0106	0,997	0,9938	0,038		



#### **4.2 Cuantificación de sodio variando el tubo de recolección y el tiempo de almacenamiento de la muestra de suero.**

Al realizar la prueba no paramétrica de Wilcoxon, cuando el valor "p" es  $<0,05$  (valor de significancia elegido), se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ), es decir, la diferencia entre las medianas es significativamente diferente. En la tabla V se encuentran resumidos los valores obtenidos para cada uno de los tipos de tubos en los diferentes tiempos, comparados con el tubo sin gel obtenido y analizado en el tiempo 0 (+2) horas.

Tabla V. Resumen del análisis de Wilcoxon, para la concentración medida de sodio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.

	Z calculado	$\alpha$	Z $1-\alpha/2$	p-valor	Hipótesis
					H <sub>0</sub> : Mediana de las diferencias = 0 H <sub>i</sub> : Mediana de las diferencias $\neq$ 0
<b>SODIO</b>					
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (0 (+2) horas)	-3,253	0,05	1,960	0,001	Se acepta la hipótesis H <sub>i</sub>
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (8 $\pm$ 2 h)	-4,530	0,05	1,960	<0,0001	Se acepta la hipótesis H <sub>i</sub>
Sin gel (0 (+2) horas) vs sin gel (8 $\pm$ 2 h)	-3,566	0,05	1,960	0,0004	Se acepta la hipótesis H <sub>i</sub>
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (24 $\pm$ 2 h)	-4,228	0,05	1,960	<0,0001	Se acepta la hipótesis H <sub>i</sub>
Sin gel (0 (+2) horas) vs sin gel (24 $\pm$ 2 h)	-2,414	0,05	1,960	0,016	Se acepta la hipótesis H <sub>i</sub>

Los resultados obtenidos al comparar el tubo con gel separador y el tubo sin gel, muestran que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la concentración de sodio al realizar la primera lectura a las 0 (+2) horas, tampoco existe una diferencia estadísticamente significativa al dejar el suero más tiempo en contacto con el gel y realizar la lectura a las  $8 \pm 2$  horas. Los resultados también muestran que al dejar el suero en contacto con el gel separador en condiciones de almacenamiento en refrigeración toda la noche y analizar la muestra a las  $24 \pm 2$  horas después de la toma de la muestra, no causa variaciones estadísticamente significativas en la concentración del sodio (figura 3).

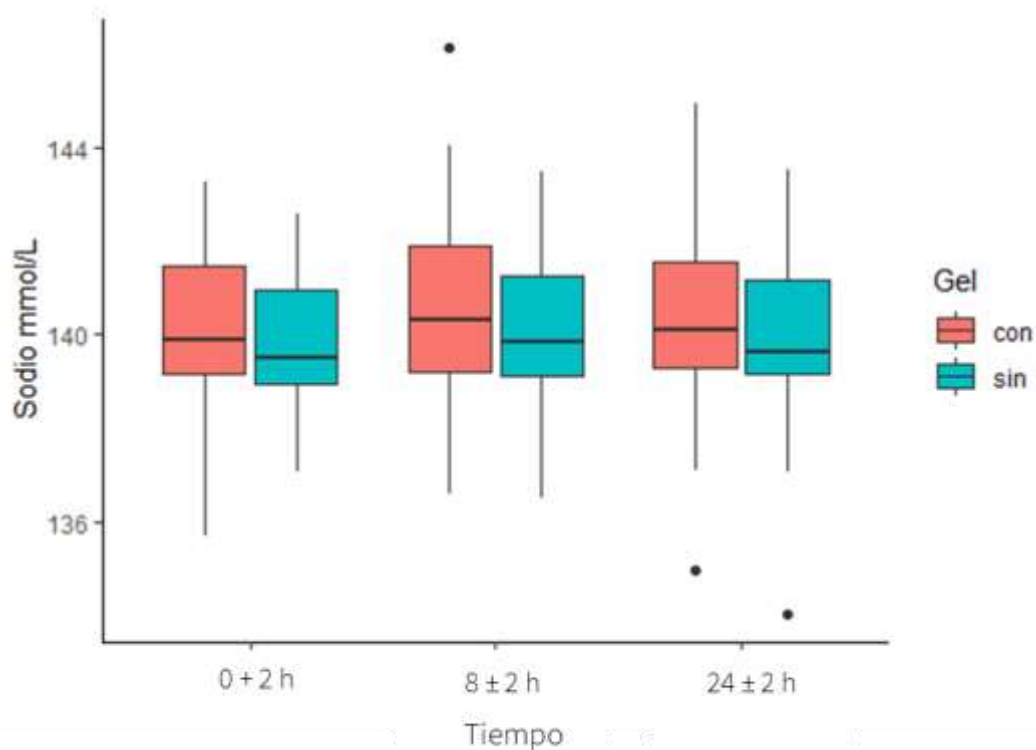


Figura 3. Gráfico de la concentración medida de sodio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador. El análisis estadístico no muestra variaciones estadísticamente significativas, con  $p=0.2214$ ,  $gl=234$  y  $F=1.41$ .

Al llevar a cabo el análisis de correlación por regresión lineal, comparando las muestras recolectadas tanto en tubos con gel separador como las recolectadas en tubos sin gel separador, almacenadas durante diferentes tiempos en refrigeración, no se encuentra una diferencia que sea clínicamente significativa (figura 4). En este caso, los valores de  $r$  y  $r^2$  no se pueden interpretar como en un estudio habitual de correlación (según la Guía EP9 de la CLSI un  $r \geq 0,975$  ( $r^2 \geq 0,95$ ) es adecuado para los ensayos rutinarios del laboratorio) pues se trabaja en un rango analítico muy estrecho y es muy difícil encontrar al azar, pacientes con valores patológicos de sodio que ayuden a mejorar la distribución de los puntos a lo largo de la línea de mejor ajuste (tabla VI).

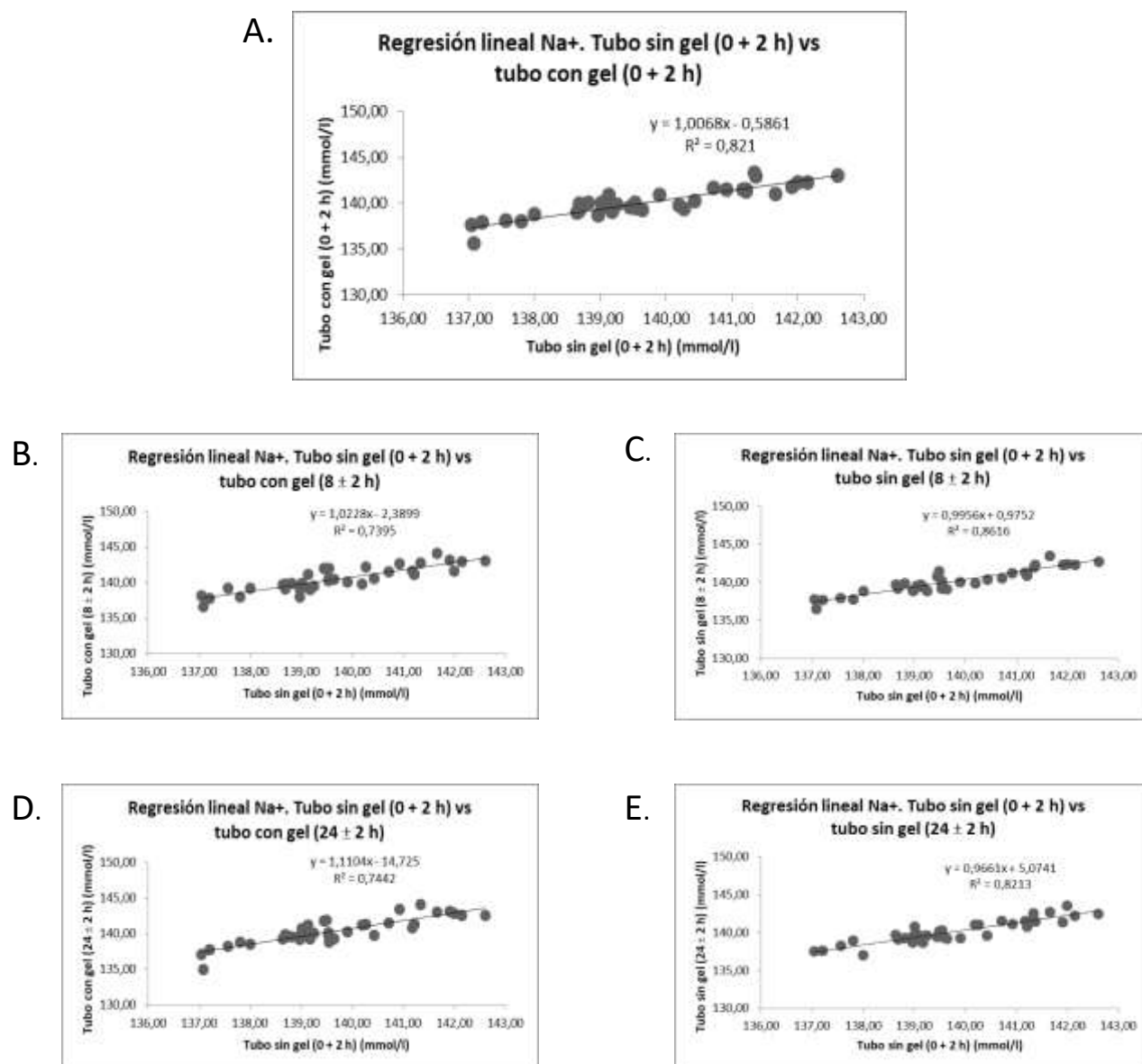


Figura 4. Gráficos de la concentración medida de sodio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador. **A.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo con gel (0 + 2 horas). **B.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo con gel (8 ± 2 horas). **C.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo sin gel (8 ± 2 horas). **D.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo con gel (24 ± 2 horas). **E.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo con gel (24 ± 2 horas).

Tabla VI. Resumen del análisis de regresión lineal, error sistemático proporcional y constante así como el error máximo permitido por RIQAS y CLIA, para la concentración medida de sodio en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.

Sodio	Ecuación de la recta	Error sistemático proporcional (%)	Error sistemático constante (mmol/l)	r	r <sup>2</sup>	Sxy	Error total permitido	
							RIQAS	CLIA
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (0 (+2) horas)	$y=1,0068x-0,5861$	+0,68	-0,5861	0,906	0,821	0,703	2.8%	± 4 mmol/l
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (8 ± 2 h)	$y=1,0228x-2,3899$	+2,28	-2,3899	0,860	0,7395	0,893		
Sin gel (0 (+2) horas) vs sin gel (8 ± 2 h)	$y=0,9956x+0,9752$	-0,0044	+0,9752	0,928	0,8616	0,596		
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (24 ± 2 h)	$y=1,1104x-14,725$	+11,04	-14,725	0,863	0,7442	0,957		
Sin gel (0 (+2) horas) vs sin gel (24 ± 2 h)	$y=0,9661x+5,0741$	-3,39	+5,0741	0,906	0,8213	0,645		

### **4.3 Cuantificación de cloruro variando el tubo de recolección y el tiempo de almacenamiento de la muestra de suero.**

Al realizar la prueba no paramétrica de Wilcoxon, cuando el valor "p" es  $<0,05$  (valor de significancia elegido), se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ), es decir, la diferencia entre las medianas es significativamente diferente. En la tabla VII se encuentran resumidos los valores obtenidos para cada uno de los tipos de tubos en los diferentes tiempos, comparados con el tubo sin gel obtenido y analizado en el tiempo 0 (+2) horas.

Tabla VII. Resumen del análisis de Wilcoxon, para la concentración medida de cloruro en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.

	Z calculado	$\alpha$	Z $1-\alpha/2$	p-valor	Hipótesis
					H <sub>0</sub> : Mediana de las diferencias = 0 H <sub>1</sub> : Mediana de las diferencias $\neq$ 0
<b>COLORURO</b>					
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (0 (+2) horas)	-0,065	0,05	1,960	0,948	Se acepta la hipótesis H <sub>0</sub>
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (8 $\pm$ 2 h)	-1,022	0,05	1,960	0,307	Se acepta la hipótesis H <sub>0</sub>
Sin gel (0 (+2) horas) vs sin gel (8 $\pm$ 2 h)	-1,042	0,05	1,960	0,298	Se acepta la hipótesis H <sub>0</sub>
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (24 $\pm$ 2 h)	-1,237	0,05	1,960	0,216	Se acepta la hipótesis H <sub>0</sub>
Sin gel (0 (+2) horas) vs sin gel (24 $\pm$ 2 h)	-0,094	0,05	1,960	0,925	Se acepta la hipótesis H <sub>0</sub>



Al igual que con los resultados obtenidos para el potasio y el sodio, al analizar los resultados obtenidos al comparar el tubo con gel separador y el tubo sin gel, se obtiene que no hay una diferencia estadísticamente significativa en la concentración de cloruro al realizar la primera lectura a las 0 (+2) horas, tampoco existe una diferencia estadísticamente significativa al dejar el suero más tiempo en contacto con el gel y realizar la lectura a las  $8 \pm 2$  horas. Los resultados también muestran que al dejar el suero en contacto con el gel separador en condiciones de almacenamiento en refrigeración toda la noche y analizar la muestra a las  $24 \pm 2$  horas de la toma de la muestra, no causa variaciones estadísticamente significativas en la concentración del cloruro (figura 5).

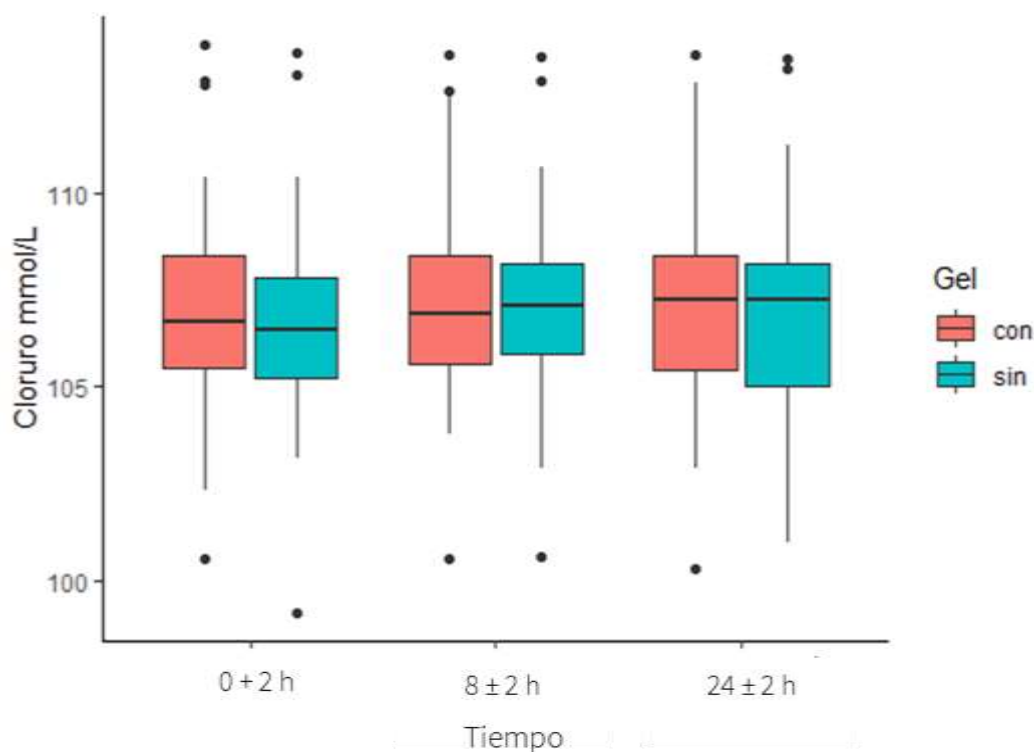


Figura 5. Gráfico de la concentración medida de cloruro en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador. El análisis estadístico no muestra variaciones estadísticamente significativas, con  $p=0.8933$ ,  $gl=234$  y  $F=0.332$ .

Al llevar a cabo el análisis de correlación por regresión lineal, comparando las muestras recolectadas tanto en tubos con gel separador como las recolectadas en tubos sin gel separador, almacenadas durante diferentes tiempos en refrigeración, no se encuentra una diferencia que sea clínicamente significativa (figura 6). En este caso, los valores de  $r$  y  $r^2$  no se pueden interpretar como en un estudio habitual de correlación (según la Guía EP9 de la CLSI un  $r \geq 0,975$  ( $r^2 \geq 0,95$ ) es adecuado para los ensayos rutinarios del laboratorio) pues se trabaja en un rango analítico muy estrecho y es muy difícil encontrar al azar, pacientes con valores patológicos de cloruro que ayuden a mejorar la distribución de los puntos a lo largo de la línea de mejor ajuste (tabla VIII).

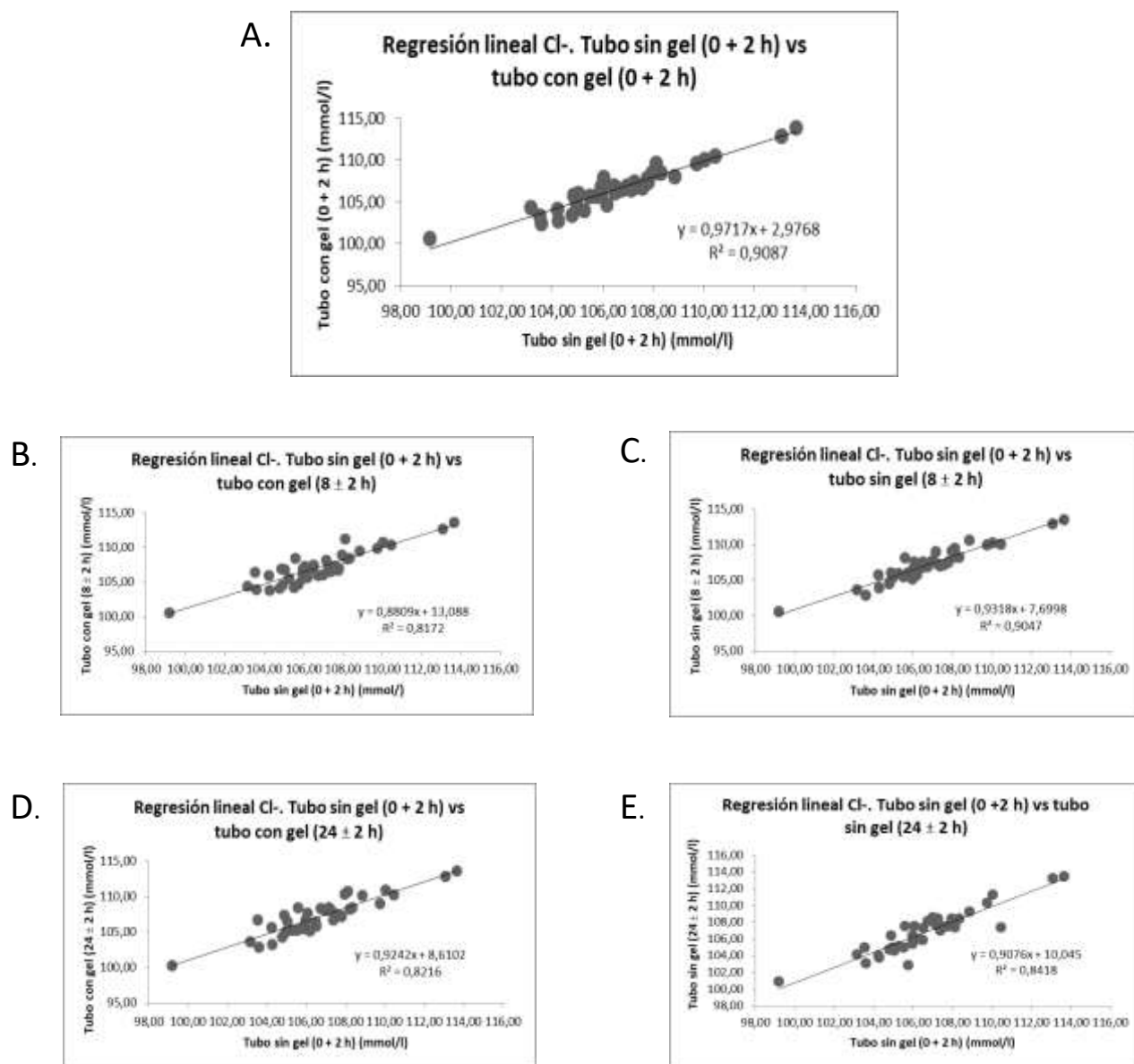


Figura 6. Gráficos de la concentración medida de cloruro en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador. **A.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo con gel (0 + 2 horas). **B.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo con gel (8 ± 2 horas). **C.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo sin gel (8 ± 2 horas). **D.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo con gel (24 ± 2 horas). **E.** Tubo sin gel (0 + 2 horas) vs tubo con gel (24 ± 2 horas).

Tabla VIII. Resumen del análisis de regresión lineal, error sistemático proporcional y constante así como el error máximo permitido por RIQAS y CLIA, para la concentración medida de cloruro en tres diferentes momentos en el tiempo en muestras obtenidas en tubos con y sin gel separador.

CLORURO	Ecuación de la recta	Error sistemático proporcional (%)	Error sistemático constante (mmol/l)	r	r <sup>2</sup>	S <sub>xy</sub>	Error total permitido	
							RIQAS	CLIA
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (0 (+2) horas)	y=0,9717 x +2,9768	-2,83	+2,9768	0,953	0,9087	0,830	3,4%	± 5 mmol/l
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (8 ± 2 h)	y=0,8809 x +13,088	-11,91	+13,088	0,904	0,8172	1,109		
Sin gel (0 (+2) horas) vs sin gel (8 ± 2 h)	y= 0,9318x +7,6998	-6,82	+7,6998	0,951	0,9047	0,790		
Sin gel (0 (+2) horas) vs con gel (24 ± 2 h)	y= 0,9242x +8,6102	-7,58	+8,6102	0,906	0,8216	1,147		
Sin gel (0 (+2) horas) vs sin gel (24 ± 2 h)	y= 0,9076x +0,8418	-9,24	+10,045	0,917	0,8418	1,035		

## 5. DISCUSIÓN

El uso de tubos para la extracción de sangre de alta calidad es un aspecto de suma importancia en la práctica de laboratorio de rutina, donde los recipientes de muestras inapropiados o incluso diferentes pueden ser una fuente de sesgo preanalítico, que en última instancia puede afectar los resultados de las pruebas tanto en entornos clínicos como de investigación (Lippi *et al.*, 2016) es por esto que a lo largo de las últimas décadas se ha acumulado información sobre las buenas prácticas que un laboratorio debe de implementar en la fase preanalítica y que al igual que con la fase analítica, se debe de verificar y validar los procedimientos y materiales que se emplean.

La introducción de tubos con gel separador para la extracción de sangre venosa ha revolucionado el manejo de los tubos en los laboratorios. La mayor estabilidad de varios analitos en los tubos de gel disminuye la necesidad de transferencia y reetiquetado de un tubo secundario. De lo contrario, este último procedimiento conducirá a un mayor riesgo de confusión en la identificación del paciente y mayor riesgo biológico para el personal del laboratorio, lo que puede dar lugar a consecuencias clínicas graves. Sin embargo, en algunos tubos con gel separador, la estabilidad de ciertos analitos disminuye en comparación con los analitos transferidos a un tubo secundario, esto es particularmente cierto para el potasio, donde varios estudios han demostrado niveles alterados después de un almacenamiento de más de 12 a 20 horas o después del transporte (Gawria *et al.*, 2020), es por esto que en este estudio se le prestó mayor atención a este electrolito, obteniendo resultados que descartan una variación significativa en las condiciones preanalíticas puestas a prueba en este trabajo.

La estabilidad preanalítica y las variables de almacenamiento juegan un papel importante en la precisión y repetibilidad de la prueba, lo que tiene importantes implicaciones para la investigación, la práctica clínica y el posterior almacenamiento a largo plazo en el laboratorio clínico (Hayden *et al.*, 2015), por esto, cada laboratorio debería establecer la estabilidad de sus analitos según el tubo primario utilizado, verificando que el tubo de elección no cause interferencia en los análisis, esto con el objetivo de evitar errores diagnósticos en los pacientes, brindar buenos resultados en el caso de que las muestras se almacenen para un procesamiento posterior y para

responder a no conformidades que requieran el procesamiento de analitos sobre muestras previamente extraídas en el caso de que éstas se conserven en tubo primario.

Las características de los tubos de recolección pueden ser consideradas tanto como la metodología y el equipo utilizado para obtener resultados correctos (Oliveira et al., 2007), por esto y debido a que los tipos más comunes de pruebas complementarias que se solicitan en los laboratorios clínicos son los de electrolitos, glucosa y función renal y hepática (Jinks et al., 2013) es que se decidió analizar los tubos empleados para la cuantificación de electrolitos en el laboratorio (tubos sin gel) de manera rutinaria y analizar si al emplear los tubos con gel separador existía alguna diferencia, ya que es bien sabido que el almacenamiento de muestras en el tubo primario puede tener varias ventajas para el laboratorio, incluida la disminución del error de identificación del paciente, la reducción de la manipulación de muestras potencialmente biopeligrosas, el ahorro de costes en materiales y mano de obra (Hayden et al., 2015).

Los resultados obtenidos, al realizar la prueba no paramétrica de Wilcoxon, evidencian que al tomar las muestras de sangre con tubos sin gel marca Vacutainer® Becton Dickinson y con tubos con gel separador de la marca Vacuette® Greiner Bio-one en algunos de los tiempos y electrolitos probados, hay diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, estas diferencias no son clínicamente relevantes en ninguno de los 3 electrolitos sometidos al estudio.

En los resultados obtenidos mediante el análisis de ANOVA factorial, se concluye que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres diferentes tiempos ( $0 \pm 2$  horas,  $8 \pm 2$  horas y  $24 \pm 2$  horas) y electrolitos que se probaron en los dos diferentes tubos de recolección. El transporte desde los diferentes laboratorios distribuidos en la GAM hasta el laboratorio central ubicado en Zapote donde finalmente se realizan las mediciones, tampoco influyó de manera positiva o negativa en los resultados obtenidos.

Al poder utilizar el tubo con gel separador como tubo primario para la cuantificación de los electrolitos en el mismo día de recolectada la muestra y muestras refrigeradas para su posterior análisis, evita el uso de tubos sin gel separador lo que a su vez disminuye los errores en la fase preanalítica al evitar tener que pasar el suero del tubo

sin gel separador (tubo primario) a un tubo de transporte secundario, practica empleada hasta el momento.

Al realizar el análisis de correlación por regresión lineal simple, se pone en evidencia que en el caso de los electrolitos, se analiza un intervalo fisiopatológico muy estrecho, y no existen puntos cercanos a cero por lo tanto en estos casos el estudio no va a arrojar un  $r$  y  $r^2$  cercado a los valores ideales ( $>0,975$  y  $>0,95$  respectivamente). Al evaluar el error sistemático, un intercepto ( $b$ ) con valores bajos y una pendiente ( $m$ ) con valores altos, compensa el error por lo que este es menor al 1%.

Cada laboratorio debe realizar sus propios estudios para determinar el mejor procedimiento para tomar, transportar y almacenar muestras (Jinks *et al.*, 2013). Debido a que cada laboratorio utiliza diferentes marcas comerciales de tubos primarios y situaciones preanalíticas únicas y desiguales es difícil que los resultados obtenidos en este trabajo puedan ser aplicables a todas las marcas de tubos, ya que pueden ser diferentes en cuanto a la composición de la pared, los tapones o del gel utilizado. Por lo anterior, se debe realizar la verificación cada vez que se cambia de marca o se introduce un tipo de tubo diferente al laboratorio.

En el presente estudio, se puso a prueba la cuantificación de los electrolitos en pacientes ambulatorios, pero el análisis podría extenderse a cuantificar los electrolitos en pacientes hospitalizados con concentraciones por fuera de los rangos de referencia.

Esta verificación se puede extender a cuantos analitos se consideren necesarios, sin dejar de lado que hay analitos que si bien presentan diferencias estadísticamente significativas cuando se cuantifican en tubos con o sin gel, esas diferencias no son clínicamente relevantes (Oliveira *et al.*, 2007), por lo que además de analizar las posibles variaciones, se debe de tomar en cuenta si los cambios son clínicamente significativos.

## 6. CONCLUSIONES

- Al comparar la concentración de los electrolitos sodio, potasio y cloruro en muestras que han sido recolectadas en tubos con y sin gel separador a las 0 (+2) horas, el estudio no obtuvo diferencias clínicamente significativas aunque si diferencias estadísticamente significativas en el caso del sodio y el potasio. Se evidenció una buena correlación al emplear ambos tipos de tubos.
- Al comparar la concentración de los electrolitos sodio, potasio y cloruro en muestras que han sido recolectadas en tubos con y sin gel separador y que se almacenaron durante  $8 \pm 2$  horas en refrigeración, el estudio no obtuvo diferencias clínicamente significativas aunque si diferencias estadísticamente significativas en el caso del sodio y el potasio. Se evidenció una buena correlación al emplear ambos tipos de tubos.
- Al comparar la concentración de los electrolitos sodio, potasio y cloruro en muestras que han sido recolectadas en tubos con y sin gel separador y que se almacenaron durante  $24 \pm 2$  horas en refrigeración, el estudio no obtuvo diferencias clínicamente significativas aunque si diferencias estadísticamente significativas en el caso del sodio y el potasio. Se evidenció una buena correlación al emplear ambos tipos de tubos.



## 7. ANEXOS

Tabla IX. Valores obtenidos de la concentración de sodio empleando tubos sin gel y con gel separador a las 0 (+2) horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Con gel (0h)</b>	<b>Variación</b>
1	141,34	143,29	1,95
2	139,54	139,42	-0,12
3	140,72	141,71	0,99
4	138,97	138,69	-0,28
5	142,00	142,21	0,21
6	137,80	138,00	0,20
7	139,01	140,03	1,02
8	140,19	139,74	-0,45
9	138,68	139,94	1,26
10	141,21	141,53	0,32
11	142,61	143,07	0,46
12	142,15	142,28	0,13
13	137,20	137,92	0,72
14	139,64	139,27	-0,37
15	138,81	140,02	1,21
16	137,08	135,66	-1,42
17	138,64	139,01	0,37
18	138,68	139,17	0,49
19	141,17	141,49	0,32
20	139,17	139,33	0,16
21	139,17	139,09	-0,08
22	139,05	139,70	0,65
23	141,21	141,33	0,12
24	139,25	139,82	0,57
25	139,53	140,06	0,53

26	140,92	141,53	0,61
27	139,53	139,66	0,13
28	139,45	139,57	0,12
29	141,91	141,82	-0,09
30	141,66	141,04	-0,62
31	140,43	140,23	-0,20
32	141,37	142,98	1,61
<b>33*</b>	<b>139,49</b>	<b>142,73</b>	<b>3,24</b>
34	140,27	139,41	-0,86
35	139,90	140,92	1,02
36	139,13	140,88	1,75
37	138,00	138,77	0,77
38	137,56	138,16	0,60
39	138,97	138,73	-0,24
40	137,04	137,64	0,60

\*Dato eliminado al exceder el valor de 3 Sxy

Tabla X. Valores obtenidos de la concentración de sodio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y con gel separador a las  $8 \pm 2$  horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Con gel (8h)</b>	<b>Variación</b>
1	141,34	142,75	-1,41
2	139,54	141,96	-2,42
3	140,72	141,55	-0,83
1	138,97	137,92	1,05
5	142,00	141,63	0,37
6	137,80	137,92	-0,12
7	139,01	139,86	-0,85
8	140,19	139,74	0,45
9	138,68	139,78	-1,10
10	141,21	141,25	-0,04
11	142,61	143,07	-0,46
12	142,15	142,98	-0,83
13	137,20	137,76	-0,56
14	139,64	140,41	-0,77
15	138,81	139,91	-1,10
16	137,08	136,59	0,49
17	138,64	139,70	-1,06
18	138,68	139,13	-0,45
19	141,17	141,58	-0,41
20	139,17	139,05	0,12
21	139,17	139,21	-0,04
22	139,05	139,49	-0,44
23	141,21	141,12	0,09
24	139,25	139,49	-0,24
25	139,53	140,22	-0,69
26	140,92	142,65	-1,73
27	139,53	140,47	-0,94

28	139,45	141,95	-2,50
29	141,91	143,11	-1,20
30	141,66	144,07	-2,41
31	140,43	140,51	-0,08
<b>32*</b>	<b>141,37</b>	<b>146,17</b>	<b>-4,80</b>
33	139,49	141,91	-2,42
34	140,27	142,15	-1,88
35	139,90	140,10	-0,20
36	139,13	141,17	-2,04
37	138,00	139,21	-1,21
38	137,56	139,21	-1,65
39	138,97	139,13	-0,16
40	137,04	138,12	-1,08

\*Dato eliminado al exceder el valor de 3 Sxy

Tabla XI. Valores obtenidos de la concentración de sodio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y sin gel separador a las  $8 \pm 2$  horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Sin gel (8h)</b>	<b>Variación</b>
1	141,34	141,96	-0,62
2	139,54	139,17	0,37
3	140,72	140,56	0,16
1	138,97	138,97	0,00
5	142,00	142,38	-0,38
6	137,80	137,76	0,04
7	139,01	139,09	-0,08
8	140,19	139,86	0,33
9	138,68	139,45	-0,77
10	141,21	141,04	0,17
11	142,61	142,77	-0,16
12	142,15	142,32	-0,17
13	137,20	137,72	-0,52
14	139,64	139,14	0,50
15	138,81	139,87	-1,06
16	137,08	136,50	0,58
17	138,64	139,70	-1,06
18	138,68	139,25	-0,57
19	141,17	141,33	-0,16
20	139,17	139,41	-0,24
21	139,17	139,45	-0,28
22	139,05	139,53	-0,48
23	141,21	140,92	0,29
24	139,25	138,85	0,40
25	139,53	139,94	-0,41
26	140,92	141,25	-0,33
27	139,53	140,18	-0,65

28	139,45	140,84	-1,39
29	141,91	142,32	-0,41
30	141,66	143,52	-1,86
31	140,43	140,35	0,08
32	141,37	142,28	-0,91
33	139,49	141,45	-1,96
<b>34*</b>	<b>140,27</b>	<b>142,52</b>	<b>-2,25</b>
35	139,90	140,06	-0,16
36	139,13	139,74	-0,61
37	138,00	138,85	-0,85
38	137,56	137,92	-0,36
39	138,97	138,85	0,12
40	137,04	137,76	-0,72

\*Dato eliminado al exceder el valor de 3 Sxy

Tabla XII. Valores obtenidos de la concentración de sodio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y con gel separador a las 24 ± 2 horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Con gel (24h)</b>	<b>Variación</b>
1	141,34	144,13	-2,79
2	139,54	138,85	0,69
3	140,72	141,49	-0,77
1	138,97	139,73	-0,76
5	142,00	142,85	-0,85
6	137,80	138,85	-1,05
7	139,01	140,77	-1,76
8	140,19	141,19	-1,00
9	138,68	139,86	-1,18
10	141,21	141,33	-0,12
11	142,61	142,61	0,00
12	142,15	142,53	-0,38
13	137,20	137,80	-0,60
14	139,64	139,35	0,29
15	138,81	139,61	-0,80
16	137,08	134,95	2,13
17	138,64	139,29	-0,65
18	138,68	139,45	-0,77
19	141,17	140,80	0,37
20	139,17	139,29	-0,12
21	139,17	139,29	-0,12
22	139,05	139,98	-0,93
23	141,21	141,33	-0,12
24	139,25	140,06	-0,81
25	139,53	140,14	-0,61
26	140,92	143,48	-2,56
27	139,53	139,74	-0,21

28	139,45	141,82	-2,37
29	141,91	143,11	-1,20
30	141,66	143,02	-1,36
31	140,43	139,74	0,69
<b>32*</b>	<b>141,37</b>	<b>144,95</b>	<b>-3,58</b>
33	139,49	141,90	-2,41
34	140,27	141,29	-1,02
35	139,90	140,22	-0,32
36	139,13	141,20	-2,07
37	138,00	138,56	-0,56
38	137,56	138,24	-0,68
39	138,97	139,21	-0,24
40	137,04	137,08	-0,04

\*Dato eliminado al exceder el valor de 3 Sxy



Tabla XIII. Valores obtenidos de la concentración de sodio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y sin gel separador a las 24 ± 2 horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Sin gel (24h)</b>	<b>Variación</b>
1	141,34	142,55	-1,21
2	139,54	140,31	-0,77
3	140,72	141,57	-0,85
1	138,97	139,52	-0,55
5	142,00	143,53	-1,53
6	137,80	138,94	-1,14
7	139,01	140,77	-1,76
8	140,19	141,03	-0,84
9	138,68	139,09	-0,41
10	141,21	141,49	-0,28
11	142,61	142,44	0,17
12	142,15	142,19	-0,04
13	137,20	137,64	-0,44
14	139,64	139,18	0,46
15	138,81	139,31	-0,50
<b>16*</b>	<b>137,08</b>	<b>134,01</b>	<b>3,07</b>
17	138,64	139,66	-1,02
18	138,68	139,29	-0,61
19	141,17	141,53	-0,36
20	139,17	138,73	0,44
21	139,17	138,73	0,44
22	139,05	139,78	-0,73
23	141,21	140,76	0,45
24	139,25	139,61	-0,36
25	139,53	139,94	-0,41
26	140,92	141,08	-0,16
27	139,53	139,41	0,12

28	139,45	139,45	0,00
29	141,91	141,41	0,50
30	141,66	142,69	-1,03
31	140,43	139,62	0,81
32	141,37	141,49	-0,12
33	139,49	140,22	-0,73
34	140,27	141,00	-0,73
35	139,90	139,29	0,61
36	139,13	139,49	-0,36
37	138,00	137,04	0,96
38	137,56	138,32	-0,76
39	138,97	138,73	0,24
40	137,04	137,52	-0,48

\*Dato eliminado al exceder el valor de 3 Sxy

Tabla XIV. Valores obtenidos de la concentración de potasio empleando tubos sin gel y con gel separador a las 0 (+2) horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Con gel (0h)</b>	<b>Variación</b>
1	4,09	4,47	-0,38
2	3,92	4,17	-0,25
3	5,01	4,77	0,24
1	4,86	5,05	-0,19
5	4,00	3,78	0,22
6	6,05	5,82	0,23
7	4,38	4,44	-0,06
8	5,14	5,11	0,03
9	4,52	4,52	0,00
10	4,14	4,13	0,01
11	4,74	4,75	-0,01
12	4,88	4,90	-0,02
13	4,13	4,14	-0,01
14	4,26	4,25	0,01
15	3,88	4,06	-0,18
16	4,01	4,13	-0,12
17	3,76	3,74	0,02
18	3,95	3,95	0,00
19	4,21	4,23	-0,02
20	3,91	4,03	-0,12
21	3,89	3,63	0,26
22	4,45	4,47	-0,02
23	4,64	4,64	0,00
24	3,89	4,25	-0,36
25	4,06	4,08	-0,02
26	4,34	4,49	-0,15
27	4,51	4,15	0,36

28	4,21	4,49	-0,28
29	4,97	5,12	-0,15
30	5,03	4,56	0,47
31	3,89	3,84	0,05
32	4,64	5,12	-0,48
33	4,63	4,50	0,13
34	3,90	3,51	0,39
35	3,97	3,97	0,00
36	4,28	4,40	-0,12
37	4,94	5,02	-0,08
38	4,42	4,29	0,13
39	4,67	4,66	0,01
40	4,11	4,49	-0,38

Tabla XV. Valores obtenidos de la concentración de potasio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y con gel separador a las  $8 \pm 2$  horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Con gel (8h)</b>	<b>Variación</b>
1	4,09	4,47	-0,38
2	3,92	4,46	-0,54
3	5,01	4,80	0,21
1	4,86	5,03	-0,17
5	4,00	3,76	0,24
6	6,05	5,80	0,25
7	4,38	4,43	-0,05
8	5,14	5,11	0,03
9	4,52	4,53	-0,01
10	4,14	4,13	0,01
11	4,74	4,76	-0,02
12	4,88	4,89	-0,01
13	4,13	4,13	0,00
14	4,26	4,29	-0,03
15	3,88	4,07	-0,19
16	4,01	4,16	-0,15
17	3,76	3,74	0,02
18	3,95	3,96	-0,01
19	4,21	4,22	-0,01
20	3,91	4,04	-0,13
21	3,89	3,63	0,26
22	4,45	4,48	-0,03
23	4,64	4,65	-0,01
24	3,89	4,25	-0,36
25	4,06	4,07	-0,01
26	4,34	4,54	-0,20
27	4,51	4,17	0,34

28	4,21	4,56	-0,35
29	4,97	5,18	-0,21
30	5,03	4,66	0,37
31	3,89	3,85	0,04
32	4,64	5,24	-0,60
33	4,63	4,50	0,13
34	3,90	3,59	0,31
35	3,97	3,95	0,02
36	4,28	4,43	-0,15
37	4,94	5,03	-0,09
38	4,42	4,31	0,11
39	4,67	4,69	-0,02
40	4,11	4,52	-0,41

Tabla XVI. Valores obtenidos de la concentración de potasio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y sin gel separador a las  $8 \pm 2$  horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Sin gel (8h)</b>	<b>Variación</b>
1	4,09	4,46	-0,37
2	3,92	4,16	-0,24
3	5,01	5,01	0,00
1	4,86	4,85	0,01
5	4,00	4,01	-0,01
6	6,05	6,05	0,00
7	4,38	4,39	-0,01
8	5,14	5,12	0,02
9	4,52	4,51	0,01
10	4,14	4,13	0,01
11	4,74	4,75	-0,01
12	4,88	4,89	-0,01
13	4,13	4,12	0,01
14	4,26	4,15	0,11
15	3,88	3,90	-0,02
16	4,01	3,98	0,03
17	3,76	3,74	0,02
18	3,95	3,96	-0,01
19	4,21	4,21	0,00
20	3,91	3,91	0,00
21	3,89	3,91	-0,02
22	4,45	4,47	-0,02
23	4,64	4,65	-0,01
24	3,89	3,87	0,02
25	4,06	4,05	0,01
26	4,34	4,35	-0,01
27	4,51	4,52	-0,01

28	4,21	4,26	-0,05
29	4,97	4,98	-0,01
30	5,03	5,11	-0,08
31	3,89	3,89	0,00
32	4,64	4,69	-0,05
33	4,63	4,69	-0,06
34	3,90	3,96	-0,06
35	3,97	3,98	-0,01
36	4,28	4,31	-0,03
37	4,94	4,98	-0,04
38	4,42	4,44	-0,02
39	4,67	4,68	-0,01
40	4,11	4,13	-0,02



Tabla XVII. Valores obtenidos de la concentración de potasio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y con gel separador a las 24 ± 2 horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Con gel (24h)</b>	<b>Variación</b>
1	4,09	4,71	-0,62
2	3,92	4,16	-0,24
3	5,01	4,79	0,22
1	4,86	5,10	-0,24
5	4,00	3,78	0,22
6	6,05	5,83	0,22
7	4,38	4,46	-0,08
8	5,14	5,15	-0,01
9	4,52	4,52	0,00
10	4,14	4,12	0,02
11	4,74	4,76	-0,02
12	4,88	4,91	-0,03
13	4,13	4,13	0,00
14	4,26	4,14	0,12
15	3,88	4,06	-0,18
16	4,01	4,12	-0,11
17	3,76	3,76	0,00
18	3,95	3,95	0,00
19	4,21	4,22	-0,01
20	3,91	4,03	-0,12
21	3,89	3,63	0,26
22	4,45	4,48	-0,03
23	4,64	4,62	0,02
24	3,89	4,24	-0,35
25	4,06	4,08	-0,02
26	4,34	4,58	-0,24
27	4,51	4,17	0,34

28	4,21	4,59	-0,38
29	4,97	5,19	-0,22
30	5,03	4,65	0,38
31	3,89	3,85	0,04
32	4,64	5,22	-0,58
33	4,63	4,50	0,13
34	3,90	3,58	0,32
35	3,97	3,97	0,00
36	4,28	4,40	-0,12
37	4,94	5,03	-0,09
38	4,42	4,31	0,11
39	4,67	4,70	-0,03
40	4,11	4,52	-0,41

Tabla XVIII. Valores obtenidos de la concentración de potasio empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y sin gel separador a las  $24 \pm 2$  horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Sin gel (24h)</b>	<b>Variación</b>
1	4,09	4,11	-0,02
2	3,92	3,94	-0,02
3	5,01	5,04	-0,03
1	4,86	4,87	-0,01
5	4,00	4,04	-0,04
6	6,05	6,10	-0,05
7	4,38	4,43	-0,05
8	5,14	5,16	-0,02
9	4,52	4,50	0,02
10	4,14	4,14	0,00
11	4,74	4,76	-0,02
12	4,88	4,88	0,00
13	4,13	4,13	0,00
14	4,26	4,14	0,12
15	3,88	4,03	-0,15
16	4,01	4,11	-0,10
17	3,76	3,76	0,00
18	3,95	3,96	-0,01
19	4,21	4,21	0,00
20	3,91	3,89	0,02
21	3,89	3,91	-0,02
22	4,45	4,47	-0,02
23	4,64	4,65	-0,01
24	3,89	3,90	-0,01
25	4,06	4,07	-0,01
26	4,34	4,36	-0,02
27	4,51	4,52	-0,01

28	4,21	4,24	-0,03
29	4,97	4,98	-0,01
30	5,03	5,08	-0,05
31	3,89	3,89	0,00
32	4,64	4,66	-0,02
33	4,63	4,67	-0,04
34	3,90	3,92	-0,02
35	3,97	3,96	0,01
36	4,28	4,31	-0,03
37	4,94	4,92	0,02
38	4,42	4,46	-0,04
39	4,67	4,68	-0,01
40	4,11	4,14	-0,03

Tabla XIX. Valores obtenidos de la concentración de cloruro empleando tubos sin gel y con gel separador a las 0 (+2) horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Con gel (0h)</b>	<b>Variación</b>
1	104,86	105,79	-0,93
2	106,97	106,85	0,12
3	107,25	107,33	-0,08
1	106,73	106,42	0,31
5	110,02	110,02	0,00
6	109,73	109,61	0,12
7	105,95	106,65	-0,70
8	99,16	100,57	-1,41
9	106,05	107,84	-1,79
10	106,17	104,67	1,50
11	113,65	113,86	-0,21
12	108,32	108,40	-0,08
13	107,76	107,72	0,04
14	105,26	103,97	1,29
15	108,21	108,41	-0,20
16	103,58	102,32	1,26
17	113,06	112,81	0,25
18	107,80	107,36	0,44
19	104,25	102,70	1,55
20	107,36	106,80	0,56
<b>21*</b>	<b>107,36</b>	<b>112,93</b>	<b>-5,57</b>
22	104,95	104,99	-0,04
23	103,16	104,32	-1,16
24	104,79	103,36	1,43
25	107,56	106,60	0,96
26	105,95	106,70	-0,75
27	105,04	105,99	-0,95

28	103,52	103,25	0,27
29	105,95	105,87	0,08
30	108,84	108,03	0,81
31	107,14	106,38	0,76
32	108,11	109,57	-1,46
<b>33*</b>	<b>105,59</b>	<b>109,80</b>	<b>-4,21</b>
34	104,22	104,10	0,12
35	107,95	108,39	-0,44
36	110,44	110,44	0,00
37	105,75	105,63	0,12
38	105,51	105,67	-0,16
39	106,46	106,90	-0,44
40	106,50	106,11	0,39

\*Dato eliminado al exceder el valor de 3 Sxy

Tabla XX. Valores obtenidos de la concentración de cloruro empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y con gel separador a las  $8 \pm 2$  horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Con gel (8h)</b>	<b>Variación</b>
1	104,86	106,93	-2,07
2	106,97	106,02	0,95
3	107,25	106,77	0,48
1	106,73	105,95	0,78
5	110,02	110,71	-0,69
6	109,73	109,85	-0,12
7	105,95	105,52	0,43
8	99,16	100,57	-1,41
9	106,05	107,28	-1,23
10	106,17	105,61	0,56
11	113,65	113,61	0,04
12	108,32	108,44	-0,12
13	107,76	106,72	1,04
14	105,26	105,52	-0,26
15	108,21	108,30	-0,09
16	103,58	103,92	-0,34
17	113,06	112,68	0,38
18	107,80	107,00	0,80
19	104,25	103,78	0,47
20	107,36	106,56	0,80
<b>21*</b>	<b>107,36</b>	<b>112,60</b>	<b>-5,24</b>
22	104,95	104,60	0,35
23	103,16	104,44	-1,28
24	104,79	104,13	0,66
25	107,56	107,24	0,32
26	105,95	106,94	-0,99
27	105,04	106,82	-1,78

28	103,52	106,38	-2,86
29	105,95	106,54	-0,59
30	108,84	109,53	-0,69
31	107,14	108,11	-0,97
32	108,11	111,18	-3,07
33	105,59	108,40	-2,81
34	104,22	105,91	-1,69
35	107,95	108,88	-0,93
36	110,44	110,32	0,12
37	105,75	104,69	1,06
38	105,51	104,18	1,33
39	106,46	106,94	-0,48
40	106,50	107,44	-0,94

\*Dato eliminado al exceder el valor de 3 Sxy



Tabla XXI. Valores obtenidos de la concentración de cloruro empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y sin gel separador a las  $8 \pm 2$  horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Sin gel (8h)</b>	<b>Variación</b>
1	104,86	106,02	-1,16
2	106,97	107,76	-0,79
3	107,25	107,33	-0,08
1	106,73	106,93	-0,20
5	110,02	110,22	-0,20
6	109,73	109,98	-0,25
7	105,95	105,13	0,82
8	99,16	100,60	-1,44
9	106,05	107,60	-1,55
10	106,17	105,73	0,44
11	113,65	113,57	0,08
12	108,32	108,20	0,12
13	107,76	107,52	0,24
14	105,26	105,93	-0,67
15	108,21	108,22	-0,01
16	103,58	102,89	0,69
17	113,06	112,93	0,13
18	107,80	107,56	0,24
19	104,25	103,94	0,31
20	107,36	107,04	0,32
21	107,36	107,12	0,24
22	104,95	105,30	-0,35
23	103,16	103,59	-0,43
24	104,79	104,52	0,27
25	107,56	107,16	0,40
26	105,95	106,46	-0,51
27	105,04	105,87	-0,83

<b>28*</b>	<b>103,52</b>	<b>106,22</b>	<b>-2,70</b>
29	105,95	106,42	-0,47
30	108,84	110,69	-1,85
31	107,14	109,00	-1,86
32	108,11	109,53	-1,42
33	105,59	108,11	-2,52
34	104,22	105,75	-1,53
35	107,95	109,12	-1,17
36	110,44	110,03	0,41
37	105,75	105,99	-0,24
38	105,51	105,43	0,08
39	106,46	106,82	-0,36
40	106,50	107,58	-1,08

\*Dato eliminado al exceder el valor de 3 Sxy

Tabla XXII. Valores obtenidos de la concentración de cloruro empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y con gel separador a las 24 ± 2 horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Con gel (24h)</b>	<b>Variación</b>
1	104,86	107,36	-2,50
2	106,97	108,05	-1,08
3	107,25	108,17	-0,92
1	106,73	108,37	-1,64
5	110,02	110,95	-0,93
6	109,73	108,98	0,75
7	105,95	105,46	0,49
8	99,16	100,27	-1,11
9	106,05	107,68	-1,63
10	106,17	105,18	0,99
11	113,65	113,61	0,04
12	108,32	108,41	-0,09
13	107,76	107,28	0,48
14	105,26	105,25	0,01
15	108,21	108,22	-0,01
16	103,58	102,88	0,70
17	113,06	112,81	0,25
18	107,80	107,20	0,60
19	104,25	103,24	1,01
20	107,36	106,72	0,64
<b>21*</b>	<b>107,36</b>	<b>112,85</b>	<b>-5,49</b>
22	104,95	104,99	-0,04
23	103,16	103,59	-0,43
24	104,79	104,28	0,51
25	107,56	107,44	0,12
26	105,95	106,56	-0,61
27	105,04	106,52	-1,48

28	103,52	106,74	-3,22
29	105,95	106,72	-0,77
30	108,84	110,15	-1,31
31	107,14	108,44	-1,30
32	108,11	110,77	-2,66
33	105,59	108,40	-2,81
34	104,22	105,61	-1,39
35	107,95	110,36	-2,41
36	110,44	110,30	0,14
37	105,75	105,42	0,33
38	105,51	105,30	0,21
39	106,46	106,40	0,06
40	106,50	105,85	0,65

\*Dato eliminado al exceder el valor de 3 Sxy

Tabla XXIII. Valores obtenidos de la concentración de cloruro empleando tubos sin gel a las 0 (+2) horas y sin gel separador a las 24 ± 2 horas.

<b>Muestra</b>	<b>Sin gel (0h)</b>	<b>Sin gel (24h)</b>	<b>Variación</b>
1	104,86	106,41	-1,55
2	106,97	108,57	-1,60
3	107,25	108,45	-1,20
1	106,73	108,17	-1,44
5	110,02	111,28	-1,26
6	109,73	110,37	-0,64
7	105,95	106,45	-0,50
8	99,16	100,95	-1,79
9	106,05	107,56	-1,51
10	106,17	106,05	0,12
11	113,65	113,48	0,17
12	108,32	108,48	-0,16
13	107,76	107,52	0,24
14	105,26	105,17	0,09
15	108,21	108,23	-0,02
16	103,58	103,12	0,46
17	113,06	113,23	-0,17
18	107,80	107,60	0,20
19	104,25	103,82	0,43
20	107,36	107,12	0,24
21	107,36	107,04	0,32
22	104,95	104,99	-0,04
23	103,16	104,17	-1,01
24	104,79	104,75	0,04
25	107,56	107,48	0,08
26	105,95	105,46	0,49
27	105,04	104,63	0,41

28	103,52	105,03	-1,51
29	105,95	105,65	0,30
30	108,84	109,25	-0,41
31	107,14	107,72	-0,58
32	108,11	107,44	0,67
33	105,59	107,56	-1,97
34	104,22	104,05	0,17
35	107,95	108,44	-0,49
36	110,44	107,44	3,00
37	105,75	102,90	2,85
38	105,51	104,99	0,52
39	106,46	105,93	0,53
40	106,50	107,36	-0,86

## 8. REFERENCIAS

Babakhani, B., Movahed, S. O., Ghazy, S., & Ahmadpour, A. 2018. A new formulation for polymeric separator gels for potential use in blood serum separator tubes. *Progress in Rubber Plastics and Recycling Technology*, 34(1), 35-53.

Banfi, G., Parma, P., & Pontillo, M. 1997. Stability of tumor markers CA 19.9, CA 125, and CA 15.3 in serum obtained from plain tubes and tubes containing thixotropic gel separator. *Clinical chemistry*, 43(12), 2430-2431.

Calam, R. R., Mansoor, I., & Blaga, J. 2005. Homocysteine stability in heparinized plasma stored in a gel separator tube. *Clinical chemistry*, 51(8), 1554-1555.

Gawria, G., Tillmar, L., & Landberg, E. 2020. A comparison of stability of chemical analytes in plasma from the BD Vacutainer® Barricor™ tube with mechanical separator versus tubes containing gel separator. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(2), e23060.

Hayden, Y., Pillay, T., Marx, G., de Lange, W., & Kuyl, J. M. 2015. Pre-analytical stability of 25 (OH)-vitamin D in primary collection tubes. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(3), e55-e57.

Hegstad, S., Spigset, O., & Helland, A. 2020. Stability of 21 Antihypertensive Drugs in Serum Collected in Standard (Nongel) Serum Tubes Versus Tubes Containing a Gel Separator. *Therapeutic Drug Monitoring*, 42(2), 335-340.

Hepburn, S., Wright, M. J., Boyder, C., Sahertian, R. C., Lu, B., Zhang, R., White, C. P., & Horvath, A. R. 2016. Sex steroid hormone stability in serum tubes with and without separator gels. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 54(9), 1451-1459.

Hira, K., Ohtani, Y., Rahman, M., Noguchi, Y., Shimbo, T., & Fukui, T. 2001. Pseudohyperkalaemia caused by recentrifugation of blood samples after storage in gel separator tubes. *Annals of clinical biochemistry*, 38(4), 386-390.

Jinks, D., Brooks-White, R., & Bush, V. 2013. Evaluation of refrigerated stability of 15 analytes in lithium heparin gel primary tubes. *Laboratory Medicine*, 44(1), e45-e51.

Karppi, J., Åkerman, K. K., & Parviainen, M. 2000. Suitability of collection tubes with separator gels for collecting and storing blood samples for therapeutic drug monitoring (TDM). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 38(4), 313-320.

Krouwer, J. S., Tholen, D. W., Garber, C. C., Goldschmidt, H. M., Kroll, M. H., Linnet, K., Meier, K., Robinowitz, M. & Kennedy, J. W. 2002. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition. *NCCLS document EP9-A2. Pennsylvania, USA.*

Lippi, G., Cornes, M. P., Grankvist, K., Nybo, M., & Simundic, A. M. 2016. EFLM WG-Preanalytical phase opinion paper: local validation of blood collection tubes in clinical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 54(5), 755-760.

Oliveira, L. C., Kawasato, K. H., Otta, M. S., Lima, L. P., & Okay, T. S. 2007. Collection tubes with or without gel separator did not interfere with detection of rubella virus antibodies IgM and IgG. *Journal of clinical laboratory analysis*, 21(5), 330-334.

Rifai, N., Horvath, A. R., & Wittwer, C.T. 2018. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 6<sup>th</sup> Edition. Elsevier. ISBN: 978-0-323-35921-4. Cap 4 (62-80), Cap 5 (81-120) y Cap 35 (604-625).

Schrapp, A., Mory, C., Dufлот, T., Pereira, T., Imbert, L., & Lamoureux, F. 2019. The right blood collection tube for therapeutic drug monitoring and toxicology screening procedures: Standard tubes, gel or mechanical separator?. *Clinica Chimica Acta*, 488, 196-201.

Seamark, D., Backhouse, S., Barber, P., Hichens, J., Salzmann, M., & Powell, R. 1999. Transport and temperature effects on measurement of serum and plasma potassium. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 92(7), 339-341.

van Balveren, J. A., Gemen, E. F., & Kusters, R. 2019. Recentrifugation of Lithium Heparin Gel Separator Tubes up to 8 h after Blood Collection Has No Relevant Influence on the Stability of 30 Routine Biochemical Analytes. *The journal of applied laboratory medicine*, 3(5), 864-869.

Ventham, N. T., Gardner, R. A., Kennedy, N. A., Shubhakar, A., Kalla, R., Nimmo, E. R., Fernandez, D. L., Satsangi, J., Spencer, D. I., & IBD-BIOM Consortium. 2015. Changes to



serum sample tube and processing methodology does not cause inter-individual variation in automated whole serum N-Glycan profiling in health and disease. *PloS one*, 10(4), e0123028.