



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE  
TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO  
Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**“ESTABILIDAD DE CONSTITUYENTES BIOQUÍMICOS  
CONSERVADOS EN DOS TIPOS DE TUBOS  
PRIMARIOS, MEDIANTE DOS CRITERIOS ANALÍTICOS;  
LIMA, 2017”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADO  
TECNÓLOGO MÉDICO EN EL ÁREA DE LABORATORIO  
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**ORTIZ CANASA, FRANCISCO JAVIER**

**ASESOR:**

**MG. TM ITALO MOISÉS SALDAÑA OREJÓN**

**Lima, Perú**

**2017**

# HOJA DE APROBACIÓN

FRANCISCO JAVIER, ORTIZ CANASA

“ESTABILIDAD DE CONSTITUYENTES BIOQUIMICOS  
CONSERVADOS EN DOS TIPOS DE TUBOS  
PRIMARIOS, MEDIANTE DOS CRITERIOS ANALITICOS;  
LIMA, 2017”

Esta tesis fue evaluada y aprobada para la obtención del Título de  
Licenciado en Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico  
y Anatomía Patológica por la Universidad Alas Peruanas

---

---

---

LIMA – PERÚ

2017

Se dedica este trabajo:

A mis ejemplares padres: Lucy y Fredy por el amor, apoyo y confianza incondicional.

A mis hermanos y tía, por alentarme día a día.

A el amor de mi vida, por acompañarme en este logro.

Se agradece por su contribución para el desarrollo de esta Tesis:

A mi maestro por apoyarme y confiar en mí, gracias maestro Moisés.

A mi compañero Miguel por ser parte de esta experiencia en la investigación.

**EPÍGRAFE:** Los títulos no honran a los hombres, los hombres honran los títulos. -Niccolò Machiavelli.

.

## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo del presente trabajo es conocer los límites de estabilidad de 27 constituyentes bioquímicos más solicitados por el clínico, usando dos tipos de tubos primarios bajo las condiciones de conservación empleadas en nuestro hospital.

**Material y Métodos:** Se recogieron 22 muestras de suero donde se recolectaron 11 muestras en tubo rojo sin gel separador y 11 muestras en tubos amarillo con gel separador y se conservaron a  $4 \pm 2$  °C. Los constituyentes fueron centrifugadas y procesados por duplicado, su medición se realizó inmediatamente considerándose la concentración obtenida a tiempo 0 horas, posteriormente también fueron procesadas por duplicado a las 6 horas y durante 7 días consecutivos con un intervalo de 24 horas

El cambio de concentración de las magnitudes a cada uno de los tiempos ( $X_t$ ) respecto al valor inicial ( $X_0$ ) se expresó como cambio porcentual ( $X_t\% = (X_t/X_0)*100$ ) y se calculó la media de dicho cambio ( $X_{mt}\%$ ).

La estabilidad se evaluó según 2 criterios. Criterio de variación analítica interdía ( $CV_a$ ), por el que la  $X_{mt}\%$  no podría superar al cambio significativo mínimo ( $CSM = \pm 1,65*CV_a$ ). Criterio biológico basado en la variación biológica intraindividual ( $CV_b$ ), por el que la  $X_{mt}\%$  no podría superar al cambio significativo deseable ( $CSD = \pm 0,5*CV_b$ ). Y empleando ambos criterios, se notó que la  $X_{mt}\%$  no podría superar el límite de cambio total ( $LCT = \pm \sqrt{(1,65*CV_a)^2 + (0,5*CV_b)^2}$ ).

**Resultados:** Empleando el criterio metrológico según la variación analítica interdía 10 constituyentes almacenados en el tubo rojo sin gel permanecieron estable los siete días y de igual manera 17 constituyentes almacenaron en el tubo amarillo con gel. Mediante el criterio biológico según la variación biológica intraindividual 8 constituyentes almacenadas en el tubo rojo sin gel y 14 constituyentes almacenados en el tubo amarillo con gel permanecieron estable los siete días. Finalmente, para el criterio combinado de variación analítica y biológica intraindividual 17 constituyentes almacenadas en el tubo rojo sin gel y 20 constituyentes almacenados en el tubo amarillo con gel permanecieron estable el tiempo que duro la investigación.

**Conclusiones:** Los criterios de variación analítica y biológica resultan demasiados restrictivos. La combinación de ambos se ajusta los rangos para una mejor confianza de la estabilidad en relación con el tiempo. Cada laboratorio debe evaluar la estabilidad de sus constituyentes con sus propias condiciones de trabajo.

**Palabras Clave:** estabilidad, constituyente bioquímico, variación analítica, variación biológica.

## ABSTRACT

**Objective:** The objective of this project is to understand the limits of the stability of the 27 biochemical constituents most popular in the clinic, using two types of primary tubing under the conditions of conservation used in our hospital.

**Material and Methods:** 22 samples of serum were collected, of which 11 were collected using red tubing without a gel separator and 11 were collected using yellow tubing with a gel separator and maintained at  $4 \pm 2$  °C. The constituents were centrifuged and processed twice. Their measurement was done immediately taking into consideration the concentration obtained at 0 hours. Afterwards they were also processed twice after 6 hours and during the 7 consecutive days at 24-hour intervals.

The change in concentration of the magnitudes at each one of the times ( $X_t$ ) with respect to the initial value ( $X_0$ ) was expressed as percentage change ( $X_t\% = (X_t/X_0)*100$ ) and was calculated by the average of said change ( $X_{mt}\%$ ). The stability was evaluated according to three criteria: The criterion of daily analytic variation ( $CV_a$ ), in which the  $X_{mt}\%$  could not be greater than the minimum significant change ( $CSM = \pm 1,65*CV_a$ ), biological criterion based on the biological intraindividual criterion ( $CV_b$ ), in which the  $X_{mt}\%$  cannot be greater than the desired significant change ( $CSD = \pm 0,5*CV_b$ ), and a criterion that is a combination of both in which the  $X_{mt}\%$  cannot be greater than the limit of the total change ( $LCT = \pm \sqrt{(1,65*CV_a)^2 + (0,5*CV_b)^2}$ ).

**Results:** Employing the metrological criterion according to the day by day analytic variation of 10 constituents stored in the red tubing without gel remained stable for the seven days as did the 17 constituents stored in the yellow tubing with gel. By means of the biological criterion according to the intraindividual biological variation of 8 constituents stored in the red tubing without gel and 14 constituents stored in the yellow tubing with gel remained stable for seven days. Finally, for the criterion of the combined analytic variation and interindividual biology the 17 constituents stored in the red tubing without gel and 20 constituents stored in the yellow tubing with gel remained stable for the entire length of the investigation.

**Conclusions:** The criteria of analytic and biological variation turned out to be too restrictive. The combination of both adjusts the ranges for a better confidence in the stability in relation to the passage of time. Each laboratory should evaluate the stability of their constituents according to their own working conditions.

**Key Words:** stability, biochemical constituent, analytic variation, biological variation

## INDICE

CARATULA .....	1
HOJA DE APROBACIÓN .....	2
DEDICATORIA .....	3
AGRADECIMIENTO .....	4
EPÍGRAFE .....	5
RESUMEN .....	6
ABSTRACT.....	8
INDICE .....	10
LISTA DE TABLAS .....	12
LISTA DE FIGURAS .....	13
INTRODUCCION .....	15
<b>CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACION .....</b>	<b>16</b>
1.1 Planteamiento del problema .....	17
1.2 Formulación del problema .....	19
1.2.1. Problema general: .....	19
1.2.2. Problemas específicos:.....	19
1.3 Objetivos .....	20
1.3.1. Objetivo general.....	20
1.3.2. Objetivos específicos.....	20
1.4 Justificación.....	21
<b>CAPITULO II: MARCO TEORICO .....</b>	<b>22</b>
2.1 BASES TEÓRICAS.....	23
2.1.1 Constituyentes bioquímicas .....	23
2.1.2 Estabilidad.....	23
2.1.3 Medio de recolección de muestra sanguínea.....	28
2.2 ANTECEDENTES .....	31
2.2.1 Internacionales.....	31
<b>CAPITULO III: METODOLOGIA .....</b>	<b>34</b>
3.1 Diseño del Estudio .....	35
3.2 Población .....	35
3.2.1 Criterios de Inclusión .....	35
3.2.2 Criterios de Exclusión .....	35
3.3 Muestra.....	36
3.4 Operacionalización de Variables .....	37
3.5 Procedimiento y Técnica.....	39
3.6 Plan de Análisis de Datos .....	41

<b>CAPITULO IV: DISCUSION DE RESULTADOS .....</b>	<b>43</b>
<b>4.1 Resultados .....</b>	<b>44</b>
<b>4.2 Discusión .....</b>	<b>73</b>
<b>4.3 Conclusiones .....</b>	<b>77</b>
<b>4.4 Recomendaciones .....</b>	<b>79</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>80</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>85</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1: Imprecisión analítica de los 7 meses anteriores al estudio y coeficiente de variación biológica intraindividual de los constituyentes estudiados.....	44
Tabla N° 2: Promedio de cambio porcentual de los 27 constituyentes bioquímicos en tubo rojo sin gel a cada tiempo de estudio e intervalos de estabilidad según el criterio de variación analítica.....	46
Tabla N° 3: Promedio de cambio porcentual de los 27 constituyentes bioquímicos en tubo amarillo con gel a cada tiempo de estudio e intervalos de estabilidad según el criterio de variación analítica .....	47
Tabla N° 4: Promedio de cambio porcentual de los 27 constituyentes bioquímicos en tubo rojo sin gel a cada tiempo de estudio e intervalos de estabilidad según el criterio de variación biológica .....	49
Tabla N° 5: Promedio de cambio porcentual de los 27 constituyentes bioquímicos en tubo amarillo con gel a cada tiempo de estudio e intervalos de estabilidad según el criterio de variación biológica .....	50
Tabla N° 6: Promedio de cambio porcentual de los 27 constituyentes bioquímicos en tubo rojo sin gel a cada tiempo de estudio e intervalos de estabilidad según el criterio combinado .....	52
Tabla N° 7: Promedio de cambio porcentual de los 27 constituyentes bioquímicos en tubo amarillo con gel a cada tiempo de estudio e intervalos de estabilidad según el criterio combinado .....	53

## LISTA DE FIGURAS

Figura N° 1: Cambio de concentración porcentual de la glucosa y urea a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	55
Figura N° 2: Cambio de concentración porcentual de la creatinina y ácido úrico a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	56
Figura N° 3: Cambio de concentración porcentual de las proteínas totales y albumina a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	58
Figura N° 4: Cambio de concentración porcentual de la bilirrubina total a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	59
Figura N° 5: Cambio de concentración porcentual del aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	60
Figura N° 6: Cambio de concentración porcentual la fosfatasa alcalina y la gamma glutamiltransferasa a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.....	62
Figura N° 7: Cambio de concentración porcentual del lactato deshidrogenasa y creatina cinasa a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	63
Figura N° 8: Cambio de concentración porcentual la amilasa y lipasa a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	64
Figura N° 9: Cambio de concentración porcentual del colesterol total y triglicéridos a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	66
Figura N° 10: Cambio de concentración porcentual del colesterol-HDL y colesterol-LDL a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	67

Figura N° 11: Cambio de concentración porcentual del hierro y transferrina a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	68
Figura N° 12: Cambio de concentración porcentual del fosforo y el magnesio a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	70
Figura N° 13: Cambio de concentración del calcio y sodio a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	71
Figura N° 14: Cambio de concentración del potasio y cloro a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente .....	72

## INTRODUCCION

El modelo de gestión en nuestro país está dado tal forma que existen módulos de extracción y recogida de muestras biológicas y estas necesitan que sea transportadas y conservadas en condiciones que no afecten la estabilidad de sus componentes y finalmente repercuta sobre la calidad del resultado.

Por otro lado, también es común conservar las muestras durante un periodo determinado para, en el caso sea necesario, poder comprobar un valor obtenido con anterioridad o añadir una nueva prueba.

Ya sea cualquiera de los contextos en los que se trabaje, es importante que los laboratorios clínicos evalúen las condiciones bajo las que se trabaja, estas maneras sabrán que constituyentes se pueden repetir sin que se vea afectado su estabilidad, para ello es necesario tener conocimiento de que tipo de tubo primario se utiliza, los tiempos y revoluciones por minuto de centrifugación, la temperatura de almacenamiento y el tiempo de estabilidad de cada constituyente. Por este motivo es importante evaluar durante cuánto tiempo, bajo unas condiciones de almacenamiento, un constituyente bioquímico es estable.

La estabilidad es la capacidad de una muestra de retener el valor inicial

Para ello utilizaremos tres los criterios más utilizados: los analíticos que depende de la precisión analítica del procedimiento de medida, los biológicos basados de la variación biológica intraindividual y un tercero propuesto por Zhang et al, que emplea una combinación de los criterios anteriormente mencionados.

El objetivo del presente trabajo es conocer los límites de estabilidad de 27 constituyentes bioquímicos más solicitados por el clínico, usando los tubos primarios y condiciones de conservación empleadas en nuestro hospital.

## **CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACION**

## 1.1 Planteamiento del problema

Es frecuente en la práctica de los laboratorios clínicos conservar las muestras durante un cierto periodo de tiempo por diferentes circunstancias, como es el caso de las muestras que provienen de centros de obtención periféricos o cuando se necesita añadir una nueva prueba, o comprobar un valor obtenido con anterioridad, por este motivo es importante evaluar los tiempos de estabilidad de los diferentes constituyentes bioquímicos, bajo condiciones de almacenamiento específicas.

La estabilidad de un constituyente bioquímico se puede definir como el periodo de tiempo en que el constituyente mantiene su valor dentro de unos límites establecidos cuando ésta se conserva en condiciones definidas. (1,2)

Diversos elementos pueden influir en la estabilidad de un constituyente bioquímico, entre los que destacan las condiciones en las que se almacena la muestra como la temperatura, la luz, el tiempo y el tipo de tubo primario donde se recolecta la muestra. Estos elementos pueden influir en mayor o menor cuantía en la estabilidad según el constituyente de que se trate y pueden dar lugar a resultados de estabilidad muy distintos para el mismo constituyente.

En base de los documentos del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) se estableció que el uso de los tubos para determinadas muestras y solicitudes de estudios tienen que ir en base al código de color, los cuales diferencian a cada tubo en la tapa según los aditivos que contienen. (3)

Los tubos más comunes para la determinación bioquímica son los tubos al vacío de tapón amarillo, de material plástico polietileno teraftalato y recubierto con micro partículas de sílice para acelerar la coagulación, además de contener un polímero de gel (mezcla de siliconas y aceites vegetales) que durante la centrifugación por gradiente de densidad se ubica entre el suero y el paquete globular evitando el contacto de las fases antes mencionadas. Y los tubos de tapón rojo que posee las mismas características del tubo de tapón amarillo a excepción del gel separador y cuya principal desventaja es que posterior a la centrifugación de la muestra sanguínea, el suero queda en contacto con las células sanguíneas el cual puede producir cambios importantes en los

constituyentes, debido al efecto del metabolismo celular o al movimiento de constituyentes entre el suero sanguíneo y los compartimentos celulares, inclusive si las muestras se almacenan refrigeradas.(4,5)

El tiempo de estabilidad de los diferentes constituyentes bioquímicos en diversos estudios es muy discordante, esta variabilidad puede deberse a las distintas formas de realizar el ensayo y al empleo de distintos criterios para establecer los límites de estabilidad todo esto conlleva a dificultar la comparación de los resultados obtenidos. (6, 7, 8,9)

Los límites de estabilidad de un constituyente dependen del criterio matemático empleado para establecerlos. No hay consenso sobre cuál es el criterio más adecuado, ya que todos tienen ventajas e inconvenientes. (10)

Son tres los criterios más utilizados: los analíticos que depende de la precisión analítica del procedimiento de medida, los biológicos basados de la variación biológica intraindividual y un tercero propuesto por Zhang et al, que emplea una combinación de los criterios anteriormente mencionados. (6,11)

Por tanto, idealmente, cada laboratorio debería conocer la estabilidad de los constituyentes bioquímicos en las condiciones en las que trabaja, ya que las estabilidades obtenidas en otras condiciones pueden ser distintas.

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1. Problema general:**

- ¿Qué tiempo de estabilidad presentaran los 27 constituyentes bioquímicos conservados a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, mediante los criterios de variabilidad analítica y biológica?

### **1.2.2. Problemas específicos:**

- ¿Qué tiempo de estabilidad presentaran los 27 constituyentes bioquímicos conservados a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, mediante el criterio metrológico según la variación analítica interdía?
- ¿Qué tiempo de estabilidad presentaran los 27 constituyentes bioquímicos conservados a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, mediante el criterio biológico según la variación biológica intraindividual?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1. Objetivo general**

- Determinar el tiempo de estabilidad de 27 constituyentes bioquímicos conservados a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, mediante los criterios de variabilidad analítica y biológica.

### **1.3.2. Objetivos específicos**

- Determinar el tiempo de estabilidad de 27 constituyentes bioquímicos conservadas a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, mediante el criterio metroológico según la variación analítica interdía.
- Determinar el tiempo de estabilidad de 27 constituyentes bioquímicos conservadas a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, mediante el criterio biológico según la variación biológica intraindividual.

## 1.4 Justificación

La necesidad de conocer la estabilidad de los constituyentes bioquímicos surge desde el momento en que las muestras no se procesan inmediatamente después de su extracción y, por lo tanto, es necesario conservarlas, ya que el retraso en la medición de un constituyente bioquímico puede ocasionar la aparición de errores en la interpretación de los resultados debido a la alteración de los componentes de la muestra.

Como consecuencia, es necesario disponer de datos sobre la estabilidad de todos los constituyentes bioquímicos para asegurar la calidad metrológica de los resultados.

En la estabilidad de un constituyente bioquímico pueden influir diversos elementos, entre los que destacan las condiciones en las que se almacena la muestra (temperatura, luz, tipo de recipiente, presencia de aditivos, separador o tapón, centrifugación y separación previa de la muestra) y el método de medida.

La manera de conservar las muestras en nuestro hospital es, refrigerando los tubos primarios previa centrifugación, hasta su posterior proceso. Las muestras derivadas al laboratorio central usualmente son recolectadas en dos tipos de tubos primarios con gel y sin gel.

Por tanto, idealmente, cada laboratorio debería conocer la estabilidad de los constituyentes bioquímicos en las condiciones en las que trabaja, ya que las estabilidades obtenidas en otras condiciones pueden ser distintas.

Emplearemos los criterios de variación analítico, biológico y la combinación de ambas; donde podremos discriminar cuál de ellas deberíamos emplear en nuestro laboratorio teniendo en cuenta las condiciones de trabajo ya mencionadas.

En base a este estudio podremos demostrar que ciertos constituyentes bioquímicos podrían ser medidas dentro de siete días sin que haya una variación significativa en base a estos criterios utilizados y los clínicos podrían solicitar repeticiones o añadir pruebas, sin necesidad de volver a someter al paciente a la extracción de una nueva muestra sanguínea.

## **CAPITULO II: MARCO TEORICO**

## **2.1 BASES TEÓRICAS**

### **2.1.1 Constituyentes bioquímicas**

Un constituyente bioquímico o también llamado analito es la sustancia que se busca en el análisis. Su concentración es la que se determina. (12)

En química analítica un analito es el componente (elemento, compuesto o ion) de interés analítico de una muestra. (13)

En analito que se determina en una muestra puede ser de naturaleza inorgánica, orgánica o bioquímica.

La bioquímica clínica es la especialidad que se ocupa de los aspectos químicos de la vida humana en salud y en la enfermedad, y de la aplicación de los métodos químicos y bioquímicos de laboratorio para diagnóstico, control del tratamiento, prevención e investigación de la enfermedad. (12,13)

Por tanto, comprende el estudio de los procesos metabólicos con relación a los cambios tanto fisiológicos como patológicos, o los inducidos por maniobras terapéuticas.

### **2.1.2 Estabilidad**

La estabilidad de un constituyente bioquímico físico-químicas de los componentes de especímenes biológicos humanos es un concepto definido por Guder como «la capacidad de una muestra de retener el valor inicial de las constituyentes biológicas dentro de unos límites establecidos durante un determinado periodo de tiempo cuando ésta se conserva en condiciones definidas». (1,2)

El concepto de la estabilidad de las muestras toma mayor importancia debido a que en nuestro país no existen recomendaciones para evaluar la estabilidad de los constituyentes bioquímicos. Internacionalmente se encuentran las recomendaciones realizadas por el National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) para determinados tipos de especímenes, así como las de diferentes grupos de trabajo y Sociedades Científicas. (1)

Varios trabajos han demostrado que la inadecuada conservación de las muestras antes de su procesamiento influye o modifica la estabilidad de algunas de las propiedades físico- químicas de sus componentes, provocando que el resultado obtenido sea significativamente diferente del resultado que se obtendría si la muestra se prepara y procesa en condiciones idóneas.

Entre las variables que afectan la estabilidad se encuentran: (1,14, 15)

- Condiciones en el transporte de las muestras: temperatura, tiempo y alteraciones mecánicas, como vibración, a las que son sometidos los especímenes durante su transporte.
- Condiciones en la conservación de la muestra desde la extracción hasta su centrifugación o preparación previa al procesamiento: forma de almacenamiento, evaporación, decantación o separación en alícuotas, temperatura de conservación y tiempo transcurrido.

Otros factores que pueden influir en la estabilidad de las muestras biológicas son:(1, 2,14)

- Condiciones inherentes al sujeto relacionadas con la variabilidad biológica intraindividual, como factores fisiológicos, patológicos, ingesta de fármacos, y regulación homeostática.
- Condiciones de obtención de la muestra, tales como la dificultad de la extracción, tiempo de aplicación del torniquete y tiempo total del procedimiento de extracción.
- Condiciones propias al contenedor de la muestra: componentes intrínsecos del material, aditivos, conservantes y fases de separación.
- Metodología analítica empleada y propiedad físico-química que se mide.

También se conoce que todas las variables anteriormente citadas afectan por desigual a los diferentes componentes de la muestra. Algunas propiedades físico-químicas son más sensibles que otras a la acción de estos factores, no se alteran en la misma cuantía y la acción de alguna de las variables puede influenciar con signo contrario sobre diferentes componentes de una misma muestra.

Los numerosos estudios realizados sobre el tema muestran, en algunos casos, falta de consenso o resultados contradictorios, como queda constancia en el

estudio bibliográfico realizado por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica (SEQC) y Patología Molecular en el año 2001, donde se revisaron las principales recopilaciones hasta el momento, así como toda la bibliografía de los últimos cuatro años. (1)

Los estudios, en general, están realizados en condiciones experimentales y no reproducen la práctica diaria de los laboratorios clínicos. Otro inconveniente adicional es que son estudios sobre uno o pocos constituyentes bioquímicos. Por último, la mayoría de los estudios son intrahospitalarios, con resultados difícilmente transferibles a laboratorios que trabajen en condiciones diferentes de las que se exponen, y en los que no se tiene en cuenta una de las variables principales respuestas en este protocolo como es la influencia de la agitación o vibración a la que están sometidas las muestras durante su transporte por carretera. (16)

La Comisión de la Calidad Pre analítica de la SEQC realizó un trabajo inicial donde se revisó la bibliografía existente sobre el tiempo de estabilidad de las constituyentes biológicas en las muestras. En dicho documento se evidenciaron resultados altamente discrepantes, por lo que se planteó la necesidad de diseñar un protocolo de estudio para determinar la estabilidad. (17)

El protocolo consistía en estimar el efecto de la temperatura de conservación y la agitación durante el transporte, así como del tiempo transcurrido desde la obtención de la muestra hasta su procesamiento en el laboratorio.

Con el objetivo de responder a estas no conformidades es conveniente conservar las muestras de sangre en tubos primarios. Sin embargo, la estabilidad de los analitos dependerá del sistema de recolección de muestra utilizado.

Los criterios para determinar los límites de estabilidad de las constituyentes biológicas son los siguientes:

- **Criterios exclusivamente estadísticos**

- ✓ Análisis de correlación entre tiempo (variable independiente) y concentración (variable dependiente) (asumiendo un error  $\alpha=0,05$ ). Si la variación de la concentración de la constituyente biológica con el tiempo es importante, el coeficiente de correlación es significativo, tanto más cuanto mayor es el valor del estadístico. (18)
- ✓ Análisis de la varianza (ANOVA) combinado con la prueba T de Wilcoxon o ANOVA para medidas repetidas seguido por la prueba de Dunnet y una post-prueba de tendencia lineal o de Nieman Keuls. (19,20)
- ✓ Prueba de PLSD de Fisher (protected least significant difference) para múltiples comparaciones. (21)
- ✓ Prueba de Chi cuadrado. (22)
- ✓ Prueba T de Student para datos apareados. (23)
- ✓ Prueba de Friedman. (24)

- **Criterios exclusivamente metrológicos**

- ✓ La variabilidad analítica son los factores que interviene en la obtención de un resultado de laboratorio, desde la toma de muestra hasta el reporte de los resultados; estos factores podrían ser: tipo de muestra, anticoagulante, temperatura, hemolisis, reactivos, calibradores, interferencias, unidad de medición, límites de referencia, entre otros.
- ✓ Martínez-Cervera y col. Utilizan el criterio definido por el valor inicial  $\pm 3s$ , siendo  $s$  la desviación estándar interserial del procedimiento analítico utilizado para determinar cada constituyente biológica. (25)
- ✓ Skoop , basándose en un trabajo previo de Stamm, calcula la diferencia (D) entre la concentración inicial y la final, mediante la fórmula  $D= 2*s*(2)^{1/2}$ , siendo "S" la desviación estándar obtenida durante 5 días consecutivos.(26,27)

- ✓ Criterio propuesto por la sociedad clínica española, donde señalan que si el resultado supere 1.65 veces el coeficiente de variación analítico (CVa) para un constituyente concreto y un laboratorio determinado, se podría pensar (con una confianza estadística del 95%) que la variación pre analítica producida tiene como consecuencia la pérdida de estabilidad de un constituyente biológico.

$$EST = 1.65 * CVa$$

- **Criterios exclusivamente biológicos (variación biológica intraindividual).**

- ✓ La variabilidad biológica es la resultante de todos los factores que interactúan en el individuo de esta manera condiciona a que el constituyente estudiado este aumentado, disminuido o normal; estos factores podrían ser: la edad, sexo, salud, embarazo, dieta, ejercicios, fármacos, tabaco, alcohol, entre otros.
- ✓ Según este criterio la imprecisión de un método debe ser igual o menor a un medio del coeficiente de variación biológico intraindividual ( $\leq 0,5*CVb$ ). Un cambio en la concentración del analito no será atribuible a la variación biológica intraindividual cuando la media del cambio porcentual ( $X_{mt}\%$ ) exceda el límite fijado por el cambio significativo deseable (CSD).

$$CSD = \pm 0,5 * CVb$$

- **Criterio estadístico y metrológico combinado**

- ✓ Boyanton, siguiendo el trabajo de Kaplan, estudia diferencias estadísticamente significativas entre el inicio y el final del período de supuesta estabilidad mediante un análisis de la varianza (ANOVA) con medidas repetidas. Por otra parte, calcula diferencias clínicamente significativas (DCS) mediante la fórmula:  $DCS = \text{valor inicial} \pm 2.8 s$ , siendo "S" la desviación estándar media entre los últimos 7 meses, para cada constituyente biológica estudiada. (28,29)

- **Criterios biológicos y metrológicos combinados**

- ✓ Zhang utiliza la combinación del criterio propuesto por la sociedad española y el criterio de la variabilidad biológica. considerando que un constituyente dejaba de ser estable cuando la media del cambio porcentual excedía este Límite de Cambio Total (LCT). (28)

$$LCT = \pm\sqrt{(1,65 * CVa)^2 + (0,5 * CVb)^2}$$

### **2.1.3 Medio de recolección de muestra sanguínea**

Durante décadas el cristal ha sido la materia prima utilizada en la fabricación de los tubos para extracción de sangre. A mitad de los años ochenta, Greiner Bio-One se planteó eliminar los riesgos para el personal sanitario asociados al uso de tubos de cristal, y se convirtió en el primer fabricante con el desarrollo técnico suficiente para diseñar y producir un innovador sistema de extracción de sangre mediante la utilización de polietileno o teraftalato (PET), material plástico de gran transparencia prácticamente irrompible. (30)

Tubos de extracción vienen disponibles exclusivamente en plástico polietileno o teraftalato (PET). Todos los tubos disponen de tapón de seguridad. El uso de un sistema de vacío elimina la posibilidad de que durante la toma de la muestra se produzca el reflujo de la sangre hacia el interior de la vena.

Existen en el mercado distintos tipos de tubos primarios.

Los más habituales y los que utilizaremos para este estudio son: (4,31)

a) Tubos de polietileno teraftalato al vacío con gránulos de sílice que permiten acelerar el proceso de coagulación (tapa roja), donde la principal desventaja es que el suero permanece en contacto con el coágulo.

b) Tubos de polietileno teraftalato al vacío con gel separador (mezcla de siliconas y aceites vegetales) y activador de la coagulación (tapa amarilla) el cual que durante la centrifugación por gradientes de densidad se ubica entre el suero y el paquete celular. La ventaja fundamental consiste en separar la muestra sin contaminación del coágulo.

El polietileno teraftalato (PET) perteneciente al grupo de los materiales sintéticos denominados poliésteres, fue descubierto por los científicos británicos Whinfield y Dickson, en el año 1941, quienes lo patentaron como polímero teraftalato.  $(C_{10}H_8O_4)_N$

Desde su aparición en 1975, los tubos para toma de muestras sanguíneas han ido mejorando su calidad y bioseguridad para la manipulación de muestras. (4, 31,32)

En la actualidad, son tubos de PET (polietileno teraftalato), que contienen macropartículas de sílice como activador de coagulo, debido a que el plástico no es un activador natural de la coagulación como lo es el vidrio.

Inicialmente, se discutió el uso de tubos separadores de suero principalmente porque no eran muy estables. Posteriormente, tales problemas se solucionaron al modificar el tipo de gel separador utilizado en los tubos y así se pudo demostrar la estabilidad en las determinaciones bioquímicas y también en las de drogas

Los tubos separadores de suero constan de un gel de propiedades tixotrópicas, lo que le permite tener una consistencia semi-sólida bajo condiciones estáticas, mientras que su viscosidad disminuye cuando es sometido a la acción de fuerza.

Así, después de una centrifugación, el gel separa las fases de suero y coágulo en base a una gradiente de densidad y forma una barrera impermeable entre las fases mencionadas.

Los tubos PET tienen siguientes ventajas operativas para el laboratorio clínico:  
(32,33)

- ✓ El uso de los tubos PET como tubos primarios para la determinación de los analitos, evitando el uso de tubos secundarios (alícuotas), lo cual en la práctica significa disminuir el error de laboratorio.
- ✓ Mayor flexibilidad en las condiciones de centrifugación de las muestras, lo cual permite disminuir el tiempo de procesamiento pre analítico.
- ✓ La utilización del tubo primario para almacenamiento.
- ✓ El menor peso de los tubos plásticos PET respecto a los de vidrio, facilita las condiciones de transporte.
- ✓ Disminución de la frecuencia de hemólisis *in vitro*.
- ✓ La facilidad de incineración de los tubos PET luego de su uso disminuye potenciales riesgos biológicos

## **2.2 ANTECEDENTES**

### **2.2.1 Internacionales**

Para Zhang DJ, et al. (Virginia, Estados Unidos-1998) desarrollaron un proyecto sobre “El efecto del tiempo de contacto del coagulo – suero en los resultados de laboratorio de química clínica” cuya investigación hace referencia al contacto prolongado que tiene el suero con el coagulo causando una variabilidad analítica en los resultados de laboratorio de 63 magnitudes. Los cambios que se evaluaron fueron tanto la variación analítica y la variación biológica en cada una de las pruebas. El resultado de esta investigación da a tomar en cuenta las opciones óptimas con relación a la estabilidad de las muestras antes que estas lleguen al laboratorio clínico.

En lo mencionado anteriormente es preciso tener en cuenta que la estabilidad que presenta cada magnitud es alterada cada cierto tiempo en la cual el suero tiene contacto con el coagulo, independientemente de cualquier condición fisiológica que presente el paciente.

Así mismo Cruz Carlos LM et al (Barcelona, España - 2002) en su proyecto “Estabilidad de las magnitudes bioquímicas” explica en detalle las definiciones de la estabilidad como el tiempo prolongado de dicha magnitud a encontrarse dentro de los límites ya establecidos, siendo almacenada en condiciones específicas. Para ello, la estabilidad tiende a depender de criterios matemáticos que nos permite establecerlos, siendo los más utilizados los criterios estadísticos y metrológicos.

Por tanto, es importante mencionar que todo laboratorio clínico deba de entender la estabilidad que una magnitud bioquímica con la cual se mide, dado a que las estabilidades obtenidas en condiciones diferentes dan resultados diferentes.

Por otra parte, Boyanton BL et al (Oklahoma, Estados Unidos - 2002) evaluaron la estabilidad de 24 analitos en plasma y suero después del contacto con las células sanguíneas en tubos Vacutainer® antes de

la centrifugación. Se investigó simultáneamente la estabilidad después del contacto prologando del plasma y el suero con las células sanguíneas y posteriormente la separación del plasma y suero de estas. La temperatura de almacenamiento fue de 25°C y se realizó una doble medición de los analitos las 0.5, 4, 8, 16, 24, 32, 40, 48, 56 horas después de la recolección. Los resultados indican cambios significativos en la estabilidad presente a las 24 horas en la mayoría de los analitos, concluyendo esto debido a la fuga de componentes intracelulares y metabólicos.

Además, Calatayud-Ferre O. et al. (Valencia, España - 2008) se realizó un estudio en el cual se verifica que la estabilidad no se ve afectada por los diversos mecanismos durante los 60 y 120 minutos, tanto en las muestras séricas como en las plasmáticas. Concluyendo que los factores de liberación de enzimas intracelulares o productos de las células sanguíneas que se producían durante el proceso de coagulación de la muestra, ya que el proceso de retracción del coágulo ocasionaría una liberación de sustancias que modificaría los valores obtenidos que pudieran alterar la estabilidad de las enzimas, no tienen ninguna relevancia durante las dos primeras horas de conservación a temperatura ambiente, ni en las muestras séricas ni en las plasmáticas.

También Tanner M. et al. (Wembley, Australia - 2008) en su estudio, determinar la estabilidad de los analitos bioquímicos comunes en tubos con gel sometidos a varias temperaturas de almacenamiento y tiempos de pre-centrifugación. La muestra fueron 11 tubos con gel separador las cuales fueron conservadas a temperaturas 15, 25, 35 °C, se midieron 35 analitos bioquímicos en los tiempos de 4, 8 y 24 horas. Se concluye que la mayoría de los analitos permanecen estables en todas las temperaturas de almacenamiento antes de la centrifugación.

De igual manera, Cuhadar S. et al. (Izmir, Turquía - 2012) en su investigación titulada “estudio de la estabilidad de analitos bioquímicos comunes en tubos separadores de suero con o sin barrera de gel sometidos a diversas condiciones de almacenamiento” se midieron 16

analitos bioquímicos que fueron almacenadas 4°C o 24°C durante 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48 y 72 horas y 1 semana, considerando significativa las variaciones por debajo del sesgo deseable. Los resultados expresan que a las 72 horas la mayoría de los analitos permanecieron estables, dando la conclusión que los tubos de gel o sin gel separador podrían utilizarse indistintamente para 11 analitos refrigerados o a 24 °C, mientras que deben aplicarse algunas restricciones para glucosa, AST, BUN, HDL y ácido úrico.

Y para Oddoze C. et al. (Marseille, Francia - 2012) en su estudio titulado “Estudio de estabilidad de 81 analitos en sangre entera humana, en suero y plasma”, se concluye que, de los 81 analitos, la mayoría se puede considerar estable hasta las 24 horas para los analitos de bioquímica, coagulación y hematología, y hasta 72 horas para hormonas, todo esto siendo almacenadas antes de la centrifugación.

Finalmente Quiles JA. et al. (Barcelona, España - 2013) en su presente estudio “Estabilidad de 27 magnitudes bioquímicas en muestras de suero conservadas en refrigeración” da a conocer los límites de estabilidad de 27 analitos bioquímicos utilizando tubos con gel separador y almacenados a la temperatura de 4°C, esta fueron medidas dos veces al día, en un intervalo de 6 h durante 5 días. La estabilidad se evaluó mediante 3 criterios, Criterio metrológico según la variación analítica interdía ( $CV_a$ ), Criterio biológico basado en la variación biológica intraindividual ( $CV_b$ ) y el criterio combinado de ambos. Se concluyó que, de los 27 analitos, 9 se consideraron no estables según el criterio combinado de variación biológica y analítica.

## **CAPITULO III: METODOLOGIA**

### **3.1 Diseño del Estudio**

El presente estudio, es un tipo de investigación descriptiva de tipo observacional-correlacional definida por (Hernández Sampieri R., Fernández Collado C., Baptista Lucio M.): (34)

Descriptiva: buscan especificar las propiedades, las características y los perfiles de procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. Es decir, únicamente pretenden medir o recoger información de manera independiente o conjunta sobre los conceptos o las variables a las que se refieren.

Además, presenta un diseño observacional-correlacional:

Los estudios observacionales corresponden a diseños de investigación cuyo objetivo es “la observación y el registro” de los acontecimientos sin intervención alguna en el curso natural de estos.

Y los estudios correlacionales se encargan de describir relaciones entre dos o más variables en un momento determinado.

Según el periodo de tiempo que se capta la información, es prospectivo.

### **3.2 Población**

La población está conformada por muestras sanguíneas provenientes de un día de carga laboral del Laboratorio Central del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

#### **3.2.1 Criterios de Inclusión**

- Las muestras obtenidas deben tener volumen adecuado de suero sanguíneo.

#### **3.2.2 Criterios de Exclusión**

- Muestras obtenidas en extracciones difíciles o que no se ajusten al protocolo de extracción previamente estandarizado.
- Muestras obtenidas en condiciones distintas al tiempo y temperatura establecidos en los modelos definidos más adelante.

- Muestras hemolizadas o lipémicas, observables visualmente o rechazadas por los procedimientos de medida (podrían interferir en los resultados de las determinaciones realizadas).

### **3.3 Muestra**

Se seleccionaron 22 muestras de la carga diaria de trabajo del laboratorio clínico del Laboratorio Central del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de forma aleatoria.

Utilizaremos una técnica de muestreo: No probabilístico, definido por (Hernández Sampieri R., Fernández Collado C., Baptista Lucio M.): (34)

- No probabilístico o dirigida: referente a un subgrupo de la población en la que la elección de los elementos no depende de la probabilidad, sino de las características de la investigación.

#### **Calculo muestral**

- Usando como referencia los artículos de investigación:
  - Estabilidad de muestras conservadas en tubo primario: un estudio de 25 analitos de química clínica (Argentina); donde se utilizaron 10 muestras y lo analizaron durante 5 días. (4)
  - Estabilidad de 27 magnitudes bioquímicas en muestras de suero conservadas en refrigeración (España); donde se utilizaron 20 muestras y lo analizaron durante 5 días. (6)
- Teniendo en cuenta que analizaremos de 22 muestras (27 analitos por cada una) y en nueve tiempos (0horas ,6horas, día 1, día 2, día 3, día 4, día 5, día 6, día 7)

### 3.4 Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de Medición
Principal: Estabilidad	Capacidad de una muestra de retener el valor inicial de los constituyentes biológicos durante un determinado periodo de tiempo.	Medido en base a tres criterios: -Según la variación analítico interdía -Según la variación biológica intraindividual - Según la variación analítico interdía y biológica intraindividual	Cualitativa	Nominal
Secundaria: Constituyente bioquímico	Sustancia que se busca en el análisis. Su concentración es la que se determina.	Se procesará según la metodología para hallar la concentración de cada constituyente en el equipo ADVIA 1800	Cuantitativa	De razón
Criterio según la variación analítico interdía	Criterio propuesto por la sociedad clínica española, donde señalan que si el resultado supere 1.65 veces el coeficiente de variación analítico (CVa) para un constituyente se podría pensar en la inestabilidad del mismo.	$EST = 1.65 * CVa$	Cuantitativa	De razón
Criterio según la variación biológico intraindividual	Cuando la media del cambio porcentual (Xmt%) exceda el límite fijado por el cambio significativo deseable (CSD), no será atribuible a la variación biológica intraindividual; estaríamos frente a una inestabilidad del mismo	$CSD = \pm 0, 5 * CVb$	Cuantitativa	De razón
Tiempo de procesamiento	Periodo de tiempo en el que se procesaran las muestras.	Ficha de datos	cuantitativa	De razón
Tubo de recolección primario	Medio en el cual se recolecta la muestra sanguínea.	Ficha de datos	Cualitativa	Nominal

Temperatura de conservación	Grados centígrados donde se mantendrán las muestras.	Ficha de datos	Cuantitativa	Intervalo
-----------------------------	--	----------------	--------------	-----------

### 3.5 Procedimiento y Técnica

Se seleccionaron de forma aleatoria 22 muestras de sangre de individuos que asistieron al laboratorio central del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Las muestras de sangre se recolectarán en dos tipos de tubos: 11 muestras en tubo de tapón rojo sin gel separador (BD Vacutainer® Serum) y 11 muestras en tubos de tapón amarillo con gel separador (BD Vacutainer® SST II Advance), ambos tubos con sistema al vacío, de material plástico (polietileno teraftalato) y revestidos con micro partículas de sílice para acelerar el proceso de coagulación. Las muestras serán centrifugadas dentro de los 30 minutos posteriores a la extracción, a 3.500 rpm durante 15 min; las mismas no presenten signos aparentes de hemólisis ni lipemia.

Los constituyentes fueron procesados por duplicado y su medición se realizó inmediatamente en el analizador ADVIA 1800 (Siemens Diagnostics®), considerándose la concentración obtenida a tiempo 0 horas, posteriormente también fueron procesadas por duplicado a las 6 horas y durante 7 días consecutivos con un intervalo de 24 horas. Inmediatamente después de cada una de las series analíticas, las muestras se conservaron dentro de una cámara de refrigeración a  $4 \pm 2$  °C, sin ventilación y en condiciones de oscuridad.

Los 27 constituyentes bioquímicos seleccionados: Glucosa (método de hexocinasa), urea (método de ureasa con glutamato deshidrogenasa), creatinina (método enzimático/ creatininas), ácido úrico (método de uricasa/peroxidasa), proteínas totales (método de Biuret), albúmina (método de unión al colorante verde de bromocresol), bilirrubina total (método de oxidación por vanadato), colesterol total (método de colesterol oxidasa/Trinder), HDL colesterol (método de eliminación/ catalasa. Directo), LDLc (método de eliminación/catalasa. Directo), triglicéridos (método deGPO, Trinder sin blanco de suero), transferrina (método inmunoturbidimétrico con polietileno glicol), potasio (método de potenciometría indirecta), calcio (método de o-cresolftaleina complexona), fósforo (método de fosfomolibdato UV), magnesio (método de azul de xilidilo), hierro (método de ferrocina), sodio (método de Electrodo selectivo

de iones (ISE), con dilución), cloro (Electrodo selectivo de iones (ISE), con dilución) lactato deshidrogenasa (LDH) (método de Lactato/NAD<sup>+</sup>), creatina cinasa (CK) (método de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) activado con N- acetil-L- cisteína), aspartato aminotransferasa (AST) (método de la IFCC modificado), alanina aminotransferasa (ALT) (método de la IFCC modificado), fosfatasa alcalina (FAL) (método de la IFCC con tampón 2-amino-2-metil- 1- propanol), gamma glutamil transferasa (GGT) (método de L. M. Shaw y cols. Usando L-g-glutamyl-3-carboxi-4-nitroanilida), amilasa (método del *p*-nitrofenil-maltoheptaósido bloqueado con etilideno), lipasa (método cinético colorimétrico / metilresorufina).

El analizador fue calibrado previo al estudio, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. El programa de control de calidad interno incluirá la evaluación de sueros controles BIORAD® de dos niveles de decisión (nivel 1 y nivel 2), los que fueron procesados diariamente, y una muestra mensual de un control de calidad externo internacional (RIQAS). Aquellos procedimientos de medida que no cumplían los requisitos de calidad establecidos en nuestro laboratorio fueron calibrados y nuevamente controlados.

Se calculó el coeficiente de variación interdía de los controles de calidad interno de nivel intermedio, utilizando los datos obtenidos en los 7 meses anteriores a la fecha del estudio, para cada una de las constituyentes

### 3.6 Plan de Análisis de Datos

Los datos fueron ingresados y codificados utilizando el programa SPSS V. 23 para Windows 10

Se tuvo en consideración en el procesamiento de los datos, donde se analizará la media, desviación estándar y el promedio de los datos

Se hallaron los correspondientes porcentajes, considerándose la concentración obtenida a tiempo 0 horas ( $X_0$ ) como el 100%. El cambio de concentración producido en ellas ( $X_t$ ) en cada uno de los tiempos (6, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 h) respecto al valor inicial ( $X_0$ ) se expresó como cambio porcentual ( $X_t\%$ )

$$X_t\% = (X_t/X_0) * 100$$

En cada tiempo se calculó la media del cambio porcentual ( $X_{mt}\%$ ) de las 22 muestras para cada constituyente.

$$X_{mt}\% = X_t\%/22$$

En nuestro estudio hemos seguido 2 criterios diferentes:

- a) Criterio metrológico según la variación analítica interdía.

Consiste en hallar la media del cambio porcentual en cada tiempo se comparó con el cambio significativo mínimo (CSM) o límite de cambio aceptable.

Los coeficientes de variación analíticos ( $CV_a$ ) utilizados corresponden a los resultados de control de calidad interno obtenidos durante los siete meses anteriores a la fecha del estudio.

$$CSM = \pm 1,65 * CV_a$$

Según este criterio, una desviación en  $X_{mt}\%$  superior a ( $\pm 1,65 * CV_a$ ) representa una diferencia significativa en la concentración del analito que no es debida a la imprecisión propia del procedimiento de medida empleado.

- b) Criterio biológico según la variación biológica intraindividual.

Según este criterio la imprecisión de un método debe ser igual o menor a un medio del coeficiente de variación biológico intraindividual ( $\leq 0,5 CV_b$ ). Un cambio en la concentración del analito

no será atribuible a la variación biológica intraindividual cuando  $X_{m_i}\%$  exceda el límite fijado por el Cambio Significativo Deseable (CSD).

$$CSD = \pm 0,5 * CV_b$$

Para determinar los datos del coeficiente de variación biológico intraindividual nos basaremos en las especificaciones deseables de calidad en base a la variabilidad biológica, propuesto por Ricos C. et al. (35)

- c) Y al combinar estos los criterios de variación analítica interdía y variación biológica intraindividual.

Se fijó el límite de cambio total (LCT), que emplea una combinación de los 2 criterios anteriormente mencionados.

Así, consideramos que una constituyente dejaba de ser estable cuando la  $X_{m_t}\%$  excedía este límite de cambio total (LCT).

$$LCT = \pm \sqrt{(1,65 * CV_a)^2 + (0,5 * CV_b)^2}$$

Para el cálculo de LCT, el  $CV_b$  siguió los mismos criterios que en el apartado anterior.

## **CAPITULO IV: DISCUSION DE RESULTADOS**

#### 4.1 Resultados

Los resultados obtenidos en los materiales control para los 27 constituyentes medidas antes de cada serie analítica estuvieron dentro del intervalo especificado por el sistema de calidad interno de nuestro laboratorio. La imprecisión analítica de los constituyentes estudiados, y en los últimos 7 meses anteriores al estudio fue aceptable.

**Tabla 1. Imprecisión analítica en los 7 meses anteriores al estudio y coeficiente de variación biológico intraindividual de los constituyentes estudiados**

Constituyente	Coeficiente de variación analítica de 7 meses (%)	coeficiente de variación biológico intraindividual (%)
Glucosa	2,2	5,6
Urea	3,8	12,1
Creatinina	2,5	5,59
Ácido Úrico	2,1	8,6
Proteínas totales	1,4	2,75
Albúmina	1,7	3,2
Bilirrubina total	4,5	21,8
Aspartato aminotransferasa	2,3	12,3
Alanina aminotransferasa	6,5	19,4
Fosfatasa alcalina	3,4	6,45
Gamma-glutamilttransferasa	3,3	13,4
Lactato deshidrogenasa	2,8	8,6
Amilasa	3,6	8,7
Lipasa	3,3	32,2
Colesterol total	2,1	5,95
Colesterol-HDL	2,2	7,3
Colesterol LDL	3,4	7,8
Triglicéridos	2,8	19,9
Creatina cinasa	4,1	22,8
Hierro	2,4	26,5
Transferrina	3,9	3,0
Fósforo	2,4	8,15
Magnesio	3,2	3,6
Calcio	1,8	2,1
Sodio	0,9	0,6
Potasio	1,3	4,6
Cloro	2,2	1,2

En la tabla 1 se muestra, el coeficiente de variación analítico que presentaron los 27 constituyentes bioquímicos en los materiales utilizados como control durante los siete meses anteriores al estudio. En la muestra el coeficiente de variación biológica (CVb) para cada constituyente publicado por Ricos et al. (35)

Utilizando el criterio de variación analítica 17 de 27 constituyentes almacenados en tubos rojo sin gel excedieron los intervalos de cambio porcentual propuesto y de igual manera 10 de 27 constituyentes almacenados en tubos amarillo con gel.

En cuanto a la tabla 2 y tabla 3 se observa para los 27 constituyentes el promedio de cambio porcentual a sus distintos tiempos de estudio, así mismo se muestra los intervalos establecidos según el criterio de variación analítica almacenados en tubo rojo sin gel y tubo amarillo con gel respectivamente.

Los constituyentes que no excedieron los intervalos de estabilidad en ambos tubos a lo largo de siete días para el criterio de variación analítica fueron el Ácido úrico, Proteínas totales, Albumina, Alanina aminotransferasa, Amilasa, Colesterol-LDL, Creatinina cinasa, Transferrina, Calcio y Cloro.

**Tabla 2. Promedio de cambio porcentual de los 27 constituyentes bioquímicos en tubo rojo sin gel a cada tiempo de estudio e intervalos de estabilidad según el criterio de variación analítica.**

Constituyente	Promedio de cambio porcentual (Xm%)									Intervalos de estabilidad
	0h	6h	24h	48h	72h	96h	120h	144h	168h	
Glucosa*	100	<b>93,5*</b>	<b>91,6*</b>	<b>84,9*</b>	<b>77,5*</b>	<b>71,2*</b>	<b>69,0*</b>	<b>62,9*</b>	<b>53,5*</b>	96,4 - 103,6
Urea*	100	99,9	99,0	101,8	103,0	101,5	103,9	104,8	<b>106,5*</b>	93,7 - 106,3
Creatinina*	100	101,9	96,2	102,3	102,1	102,4	103,1	<b>106,8*</b>	<b>106,1*</b>	95,9 - 104,1
Ácido Úrico	100	100,9	101,0	100,1	99,4	100,8	102,2	102,0	102,0	96,6 - 103,4
Proteínas totales	100	100,5	100,0	100,0	100,5	100,0	101,5	100,2	100,0	97,7 - 102,3
Albúmina	100	100,9	100,5	100,8	100,7	101,5	101,5	101,9	101,4	97,1 - 102,9
Bilirrubina total*	100	98,9	101,9	98,9	98,9	97,4	97,4	95,8	<b>91,7*</b>	92,6 - 107,4
Aspartato aminotransferasa*	100	99,1	106,6	104,9	97,1	99,1	97,3	96,4	<b>95,5*</b>	96,3 - 103,7
Alanina aminotransferasa	100	101,2	92,4	107,4	95,2	96,0	91,8	97,4	99,9	89,3 - 110,7
Fosfatasa alcalina*	100	99,8	96,7	96,0	97,7	94,9	<b>93,9*</b>	95,3	91,0	94,3 - 105,7
Gamma-glutamilttransferasa*	100	99,9	<b>93,6*</b>	99,5	95,3	<b>94,1*</b>	96,2	97,4	96,0	94,5 - 105,5
Lactato deshidrogenasa*	100	102,4	103,5	104,3	<b>107,4*</b>	<b>108,6*</b>	<b>111,5*</b>	<b>112,9*</b>	<b>112,3*</b>	95,4 - 104,6
Amilasa	100	99,6	100,8	101,2	101,2	101,4	101,7	101,7	102,0	94,1 - 105,9
Lipasa*	100	102,0	102,1	103,0	103,9	<b>106,9*</b>	103,8	102,4	102,5	94,6 - 105,4
Colesterol total*	100	103,1	101,8	102,6	103,1	103,2	<b>103,9*</b>	103,3	<b>103,8*</b>	96,5 - 103,5
Colesterol-HDL*	100	98,9	97,9	97,2	<b>95,5*</b>	<b>95,5*</b>	<b>94,8*</b>	<b>95,2*</b>	<b>93,7*</b>	96,4 - 103,6
Colesterol LDL	100	101,6	97,8	101,4	102,5	103,1	103,9	96,0	95,5	94,4 - 105,6
Triglicéridos*	100	101,2	<b>93,8*</b>	95,5	<b>105,8*</b>	<b>104,9*</b>	<b>106,5*</b>	99,3	<b>110,7*</b>	95,4 - 104,6
Creatina cinasa	100	100,9	100,1	100,7	100,3	99,9	102,1	102,7	102,3	93,3 - 106,7
Hierro*	100	99,3	100,1	100,2	99,8	102,1	102,6	<b>126,6*</b>	<b>121,4*</b>	96,0 - 104,0
Transferrina	100	100,7	99,7	100,8	102,0	102,1	104,0	102,1	102,7	93,6 - 106,4
Fósforo*	100	100,5	101,0	102,3	<b>105,0*</b>	<b>108,5*</b>	<b>115,8*</b>	<b>125,9*</b>	<b>136,0*</b>	96,0 - 104,0
Magnesio*	100	100,9	100,5	101,8	103,7	<b>114,2*</b>	<b>116,3*</b>	<b>117,2*</b>	<b>115,2*</b>	94,8 - 105,2
Calcio	100	100,6	98,0	98,8	100,0	100,0	100,8	101,0	102,4	97,0 - 103,0
Sodio*	100	99,5	99,1	100,1	99,6	99,7	<b>98,0*</b>	<b>97,8*</b>	<b>98,3*</b>	98,5 - 101,5
Potasio*	100	100,1	<b>105,4*</b>	<b>122,9*</b>	<b>138,4*</b>	<b>155,6*</b>	<b>179,6*</b>	<b>208,4*</b>	<b>232,6*</b>	97,8 - 102,2
Cloro	100	99,6	101,3	101,0	102,9	100,8	100,2	100,4	101,2	96,4 - 103,6

**Negrita\*** Supera el límite de estabilidad según el criterio variación analítico.

**Tabla 3. Promedio de cambio porcentual de los 27 constituyentes bioquímicos en tubo amarillos con gel a cada tiempo de estudio e intervalos de estabilidad según el criterio de variación analítica.**

Constituyente	Promedio de cambio porcentual (Xm%)									intervalos de estabilidad
	0h	6h	24h	48h	72h	96h	120h	144h	168h	
Glucosa	100	98,9	97,6	97,7	97,7	97,8	100,4	100,5	97,7	96,4 - 103,6
Urea	100	101,0	99,4	104,3	103,3	103,8	105,7	104,1	100,7	93,7 - 106,3
Creatinina*	100	101,7	97,4	101,2	101,1	102,3	102,6	<b>106,7*</b>	<b>105,3*</b>	95,9 - 104,1
Ácido Úrico	100	100,8	100,6	98,6	98,9	99,4	101,4	101,8	102,3	96,6 - 103,4
Proteínas totales	100	100,7	99,8	99,8	100,5	99,8	101,0	100,2	100,0	97,7 - 102,3
Albúmina	100	99,8	100,4	100,4	100,2	101,1	100,8	101,0	100,6	97,1 - 102,9
Bilirrubina total	100	104,6	101,1	98,9	101,1	101,1	101,1	103,4	96,2	92,6 - 107,4
Aspartato aminotransferasa*	100	100,9	<b>106,1*</b>	<b>104,6*</b>	102,0	100,9	102,1	98,0	101,0	96,3 - 103,7
Alanina aminotransferasa	100	101,9	92,9	105,3	98,2	96,4	89,3	96,4	96,8	89,3 - 110,7
Fosfatasa alcalina*	100	100,7	96,7	97,9	96,9	95,2	94,8	96,5	<b>91,3*</b>	94,3 - 105,7
Gamma-glutamilttransferasa	100	99,3	94,7	100,5	96,2	96,8	97,2	99,1	98,4	94,5 - 105,5
Lactato deshidrogenasa	100	101,3	101,3	100,6	101,6	101,8	102,2	100,6	100,3	95,4 - 104,6
Amilasa	100	100,3	100,4	101,6	101,9	101,9	102,0	102,3	102,5	94,1 - 105,9
Lipasa*	100	100,3	98,8	103,0	101,6	<b>107,1*</b>	102,4	102,2	99,6	94,6 - 105,4
Colesterol total	100	101,3	99,5	100,8	101,0	101,5	101,6	101,4	102,0	96,5 - 103,5
Colesterol-HDL*	100	99,0	97,3	97,2	<b>96,3*</b>	<b>95,5*</b>	<b>95,0*</b>	<b>94,6*</b>	<b>94,3*</b>	96,4 - 103,6
Colesterol LDL	100	102,5	99,3	101,8	102,6	103,5	104,1	96,3	95,9	94,4 - 105,6
Triglicéridos*	100	101,9	101,0	102,9	<b>104,9*</b>	<b>105,2*</b>	<b>105,6</b>	<b>106,6*</b>	<b>107,5*</b>	95,4 - 104,6
Creatina cinasa	100	99,3	98,5	98,1	97,9	97,2	99,0	99,8	97,5	93,3 - 106,7
Hierro*	100	102,1	102,7	<b>109,0*</b>	<b>107,8*</b>	<b>108,4*</b>	<b>108,7*</b>	<b>151,9*</b>	<b>145,6*</b>	96,0 - 104,0
Transferrina	100	100,8	99,6	100,5	100,6	99,9	100,6	101,4	101,6	93,6 - 106,4
Fósforo*	100	102,1	102,1	102,9	<b>105,6*</b>	<b>104,7*</b>	<b>105,5*</b>	<b>106,7*</b>	<b>107,1*</b>	96,0 - 104,0
Magnesio*	100	103,4	102,2	102,5	105,1	<b>118,4*</b>	<b>117,0*</b>	<b>116,6*</b>	<b>114,3*</b>	94,8 - 105,2
Calcio	100	100,8	97,4	98,4	98,4	98,4	98,8	98,4	100,4	97,0 - 103,0
Sodio	100	99,3	99,0	100,5	100,4	100,9	99,6	99,9	100,7	98,5 - 101,5
Potasio*	100	100,9	100,3	102,1	<b>104,1*</b>	<b>105,4*</b>	<b>106,4*</b>	<b>111,2*</b>	<b>118,0*</b>	97,8 - 102,2
Cloro	100	99,6	101,9	101,9	103,4	102,5	101,3	102,1	103,1	96,4 - 103,6

**Negrita\*** Supera el límite de estabilidad según el criterio variación analítico.

Además 19 de 27 constituyentes almacenados en tubos sin gel excedieron los intervalos de cambio porcentual propuesto, mientras que 13 de 27 constituyentes almacenados en tubos con gel excedieron los intervalos de cambio porcentual, empleando el criterio de variación biológica.

De igual forma en la tabla 4 y tabla 5 se observa para los 27 constituyentes el promedio de cambio porcentual a sus distintos tiempos de estudio, así mismo se muestra los intervalos establecidos según el criterio de variación biológica almacenados en tubo rojo sin gel y tubo amarillo con gel respectivamente.

Los constituyentes que no excedieron los intervalos de estabilidad en ambos tubos a lo largo de siete días para el criterio de variación biológica fueron el Ácido úrico, Bilirrubinas totales, Aspartato aminotransferasa, Gamma glutamiltransferasa, Amilasa, Lipasa y creatina cinasa.

Tabla 4. Promedio de cambio porcentual de los 27 constituyentes bioquímicos en tubo rojos sin gel a cada tiempo de estudio e intervalos de estabilidad según el criterio de variación biológica.

Constituyente	Promedio de cambio porcentual (Xm%)									Intervalos de estabilidad
	0h	6h	24h	48h	72h	96h	120h	144h	168h	
Glucosa*	100	<b>93,5*</b>	<b>91,6*</b>	<b>84,9*</b>	<b>77,5*</b>	<b>71,2*</b>	<b>69,0*</b>	<b>62,9*</b>	<b>53,5*</b>	97,2 - 102,8
Urea*	100	99,9	99,0	101,8	103,0	101,5	103,9	104,8	<b>106,5*</b>	94,0 - 106,1
Creatinina*	100	101,9	96,2	102,3	102,1	102,4	<b>103,1*</b>	<b>106,8*</b>	<b>106,1*</b>	97,0 - 103,0
Ácido Úrico	100	100,9	101,0	100,1	99,4	100,8	102,2	102,0	102,0	95,7 - 104,3
Proteínas totales*	100	100,5	100,0	100,0	100,5	100,0	<b>101,5*</b>	100,2	100,0	98,6 - 101,4
Albúmina*	100	100,9	100,5	100,8	100,7	101,5	101,5	<b>101,9*</b>	101,4	98,4 - 101,6
Bilirrubina total	100	98,9	101,9	98,9	98,9	97,4	97,4	95,8	91,7	89,1 - 110,9
Aspartato aminotransferasa	100	99,1	106,6	104,9	97,1	99,1	97,3	96,4	95,5	93,9 - 106,2
Alanina aminotransferasa	100	101,2	92,4	107,4	95,2	96,0	91,8	97,4	99,9	90,3 - 109,7
Fosfatasa alcalina*	100	99,8	<b>96,7*</b>	<b>96,0*</b>	97,7	<b>94,9*</b>	<b>93,9*</b>	<b>95,3*</b>	<b>91,0*</b>	96,8 - 103,2
Gamma-glutamilttransferasa	100	99,9	93,6	99,5	95,3	94,1	96,2	97,4	96,0	93,3 - 106,7
Lactato deshidrogenasa*	100	102,4	103,5	104,3	<b>107,4*</b>	<b>108,6*</b>	<b>111,5*</b>	<b>112,9*</b>	<b>112,3*</b>	95,7 - 104,3
Amilasa	100	99,6	100,8	101,2	101,2	101,4	101,7	101,7	102,0	95,7 - 104,4
Lipasa	100	102,0	102,1	103,0	103,9	106,9	103,8	102,4	102,5	83,9 - 116,1
Colesterol total*	100	<b>103,1*</b>	101,8	102,6	<b>103,1*</b>	<b>103,2*</b>	<b>103,9*</b>	<b>103,3*</b>	<b>103,8*</b>	97,0 - 103,0
Colesterol-HDL*	100	98,9	97,9	97,2	<b>95,5*</b>	<b>95,5*</b>	<b>94,8*</b>	<b>95,2*</b>	<b>93,7*</b>	96,4 - 103,7
Colesterol LDL*	100	101,6	97,8	101,4	102,5	103,1	103,9	<b>96,0*</b>	<b>95,5*</b>	96,1 - 103,9
Triglicéridos*	100	101,2	93,8	95,5	105,8	104,9	106,5	99,3	<b>110,7*</b>	90,1 - 110,0
Creatina cinasa	100	100,9	100,1	100,7	100,3	99,9	102,1	102,7	102,3	88,6 - 111,4
Hierro*	100	99,3	100,1	100,2	99,8	102,1	102,6	<b>126,6*</b>	<b>121,4*</b>	86,8 - 113,3
Transferrina*	100	100,7	99,7	100,8	<b>102,0*</b>	<b>102,1*</b>	<b>104,0*</b>	<b>102,1*</b>	<b>102,7*</b>	98,5 - 101,5
Fósforo*	100	100,5	101,0	102,3	<b>105,0*</b>	<b>108,5*</b>	<b>115,8*</b>	<b>125,9*</b>	<b>136,0*</b>	95,9 - 104,1
Magnesio*	100	100,9	100,5	101,8	<b>103,7</b>	<b>114,2</b>	<b>116,3</b>	<b>117,2</b>	<b>115,2</b>	98,2 - 101,8
Calcio*	100	100,6	<b>98,0*</b>	<b>98,8*</b>	100,0	100,0	100,8	101,0	<b>102,4*</b>	99,0 - 101,1
Sodio*	100	<b>99,5*</b>	<b>99,1*</b>	100,1	<b>99,6*</b>	99,7	<b>98,0*</b>	<b>97,8*</b>	<b>98,3*</b>	99,7 - 100,3
Potasio*	100	100,1	<b>105,4*</b>	<b>122,9*</b>	<b>138,4*</b>	<b>155,6*</b>	<b>179,6*</b>	<b>208,4*</b>	<b>232,6*</b>	97,7 - 102,3
Cloro*	100	99,6	<b>101,3*</b>	<b>101,0*</b>	<b>102,9*</b>	<b>100,8*</b>	100,2	100,4	<b>101,2*</b>	99,4 - 100,6

**Negrita\*** Supera el límite de estabilidad según el criterio variación biológica.

**Tabla 5. Promedio de cambio porcentual de los 27 constituyentes bioquímicos en tubo amarillos con gel a cada tiempo de estudio e intervalos de estabilidad según el criterio de variación biológica.**

Constituyente	Promedio de cambio porcentual (Xm%)									intervalos de estabilidad
	0h	6h	24h	48h	72h	96h	120h	144h	168h	
Glucosa	100	98,9	97,6	97,7	97,7	97,8	100,4	100,5	97,7	97,2 - 102,8
Urea	100	101,0	99,4	104,3	103,3	103,8	105,7	104,1	100,7	94,0 - 106,1
Creatinina*	100	101,7	97,4	101,2	101,1	102,3	102,6	<b>106,7*</b>	<b>105,3*</b>	97,0 - 103,0
Ácido Úrico	100	100,8	100,6	98,6	98,9	99,4	101,4	101,8	102,3	95,7 - 104,3
Proteínas totales	100	100,7	99,8	99,8	100,5	99,8	101,0	100,2	100,0	98,6 - 101,4
Albúmina	100	99,8	100,4	100,4	100,2	101,1	100,8	101,0	100,6	98,4 - 101,6
Bilirrubina total	100	104,6	101,1	98,9	101,1	101,1	101,1	103,4	96,2	89,1 - 110,9
Aspartato aminotransferasa	100	100,9	106,1	104,6	102,0	100,9	102,1	98,0	101,0	93,9 - 106,2
Alanina aminotransferasa*	100	101,9	92,9	105,3	98,2	96,4	<b>89,3*</b>	96,4	96,8	90,3 - 109,7
Fosfatasa alcalina*	100	100,7	96,7	97,9	96,9	<b>95,2*</b>	<b>94,8*</b>	<b>96,5*</b>	<b>91,3*</b>	96,8 - 103,2
Gamma-glutamilttransferasa	100	99,3	94,7	100,5	96,2	96,8	97,2	99,1	98,4	93,3 - 106,7
Lactato deshidrogenasa	100	101,3	101,3	100,6	101,6	101,8	102,2	100,6	100,3	95,7 - 104,3
Amilasa	100	100,3	100,4	101,6	101,9	101,9	102,0	102,3	102,5	95,7 - 104,4
Lipasa	100	100,3	98,8	103,0	101,6	107,1	102,4	102,2	99,6	83,9 - 116,1
Colesterol total	100	101,3	99,5	100,8	101,0	101,5	101,6	101,4	102,0	97,0 - 103,0
Colesterol-HDL*	100	99,0	97,3	97,2	<b>96,3*</b>	<b>95,5*</b>	<b>95,0*</b>	<b>94,6*</b>	<b>94,3*</b>	96,4 - 103,7
Colesterol LDL*	100	102,5	99,3	101,8	102,6	103,5	<b>104,1*</b>	96,3	<b>95,9*</b>	96,1 - 103,9
Triglicéridos	100	101,9	101,0	102,9	104,9	105,2	105,6	106,6	107,5	90,1 - 110,0
Creatina cinasa	100	99,3	98,5	98,1	97,9	97,2	99,0	99,8	97,5	88,6 - 111,4
Hierro*	100	102,1	102,7	109,0	107,8	108,4	108,7	<b>151,9*</b>	<b>145,6*</b>	86,8 - 113,3
Transferrina*	100	100,8	99,6	100,5	100,6	99,9	100,6	101,4	<b>101,6*</b>	98,5 - 101,5
Fósforo*	100	102,1	102,1	102,9	<b>105,6*</b>	<b>104,7*</b>	<b>105,5*</b>	<b>106,7*</b>	<b>107,1*</b>	95,9 - 104,1
Magnesio*	100	<b>103,4*</b>	<b>102,2*</b>	<b>102,5*</b>	<b>105,1*</b>	<b>118,4*</b>	<b>117,0*</b>	<b>116,6*</b>	<b>114,3*</b>	98,2 - 101,8
Calcio*	100	100,8	<b>97,4*</b>	<b>98,4*</b>	<b>98,4*</b>	<b>98,4*</b>	<b>98,8*</b>	<b>98,4*</b>	100,4	99,0 - 101,1
Sodio*	100	99,3	99,0	<b>100,5*</b>	<b>100,4*</b>	<b>100,9*</b>	<b>99,6*</b>	99,9	<b>100,7*</b>	99,7 - 100,3
Potasio*	100	100,9	100,3	102,1	<b>104,1*</b>	<b>105,4*</b>	<b>106,4*</b>	<b>111,2*</b>	<b>118,0*</b>	97,7 - 102,3
Cloro*	100	99,6	<b>101,9*</b>	<b>101,9*</b>	<b>103,4*</b>	<b>102,5*</b>	<b>101,3*</b>	<b>102,1*</b>	<b>103,1*</b>	99,4 - 100,6

**Negrita\*** Supera el límite de estabilidad según el criterio de variación biológica.

Para el criterio combinado se observó que 10 de 27 constituyentes almacenados en tubos sin gel excedieron los intervalos de cambio porcentual propuestos, mientras que 7 de 27 constituyentes almacenados en tubos con gel excedieron los intervalos.

En la tabla 6 y tabla 7 se observa para los 27 constituyentes el promedio de cambio porcentual a sus distintos tiempos de estudio, así mismo se muestra los intervalos establecidos según el criterio combinado almacenados en tubo rojo sin gel y tubo amarillo con gel respectivamente.

Los constituyentes que no excedieron los intervalos de estabilidad en ambos tubos a lo largo de siete días para el criterio de variación biológica fueron la Urea, Ácido úrico, Proteínas totales, Albumina, Bilirrubinas totales, Aspartato aminotransferasa, Alanina aminotransferasa, Gamma glutamiltransferasa, Amilasa, Lipasa, Colesterol total, Colesterol LDL, Triglicéridos, Creatina cinasa, Transferrina, Calcio y Cloro.

Tabla 6. Promedio de cambio porcentual de los 27 constituyentes bioquímicos en tubo rojo sin gel a cada tiempo de estudio e intervalos de estabilidad según el criterio combinado.

Constituyente	Promedio de cambio porcentual (Xm%)									intervalos de estabilidad
	0h	6h	24h	48h	72h	96h	120h	144h	168h	
Glucosa*	100	<b>93,5*</b>	<b>91,6*</b>	<b>84,9*</b>	<b>77,5*</b>	<b>71,2*</b>	<b>69,0*</b>	<b>62,9*</b>	<b>53,5*</b>	95,4 - 104,6
Urea	100	99,9	99,0	101,8	103,0	101,5	103,9	104,8	106,5	91,3 - 108,7
Creatinina*	100	101,9	96,2	102,3	102,1	102,4	103,1	<b>106,8*</b>	<b>106,1*</b>	94,9 - 105,1
Ácido Úrico	100	100,9	101,0	100,1	99,4	100,8	102,2	102,0	102,0	94,5 - 105,5
Proteínas totales	100	100,5	100,0	100,0	100,5	100,0	101,5	100,2	100,0	97,3 - 102,7
Albúmina	100	100,9	100,5	100,8	100,7	101,5	101,5	101,9	101,4	96,7 - 103,3
Bilirrubina total	100	98,9	101,9	98,9	98,9	97,4	97,4	95,8	91,7	86,8 - 113,2
Aspartato aminotransferasa	100	99,1	106,6	104,9	97,1	99,1	97,3	96,4	95,5	92,8 - 107,2
Alanina aminotransferasa	100	101,2	92,4	107,4	95,2	96,0	91,8	97,4	99,9	85,6 - 114,4
Fosfatasa alcalina*	100	99,8	96,7	96,0	97,7	94,9	93,9	95,3	<b>91,0*</b>	93,5 - 106,5
Gamma-glutamilttransferasa	100	99,9	93,6	99,5	95,3	94,1	96,2	97,4	96,0	91,3 - 108,7
Lactato deshidrogenasa*	100	102,4	103,5	104,3	<b>107,4*</b>	<b>108,6*</b>	<b>111,5*</b>	<b>112,9*</b>	<b>112,3*</b>	93,7 - 106,3
Amilasa	100	99,6	100,8	101,2	101,2	101,4	101,7	101,7	102,0	92,7 - 107,3
Lipasa	100	102,0	102,1	103,0	103,9	106,9	103,8	102,4	102,5	83,0 - 117,0
Colesterol total	100	103,1	101,8	102,6	103,1	103,2	103,9	103,3	103,8	95,4 - 104,6
Colesterol-HDL*	100	98,9	97,9	97,2	95,5	95,5	<b>94,8*</b>	95,2	<b>93,7*</b>	94,9 - 105,1
Colesterol LDL	100	101,6	97,8	101,4	102,5	103,1	103,9	96,0	95,5	93,2 - 106,8
Triglicéridos	100	101,2	93,8	95,5	105,8	104,9	106,5	99,3	110,7	89,0 - 111,0
Creatina cinasa	100	100,9	100,1	100,7	100,3	99,9	102,1	102,7	102,3	86,8 - 113,2
Hierro*	100	99,3	100,1	100,2	99,8	102,1	102,6	<b>126,6*</b>	<b>121,4*</b>	86,2 - 113,8
Transferrina	100	100,7	99,7	100,8	102,0	102,1	104,0	102,1	102,7	93,4 - 106,6
Fósforo*	100	100,5	101,0	102,3	105,0	<b>108,5*</b>	<b>115,8*</b>	<b>125,9*</b>	<b>136,0*</b>	94,3 - 105,7
Magnesio*	100	100,9	100,5	101,8	103,7	<b>114,2*</b>	<b>116,3*</b>	<b>117,2*</b>	<b>115,2*</b>	94,5 - 105,5
Calcio	100	100,6	98,0	98,8	100,0	100,0	100,8	101,0	102,4	96,8 - 103,2
Sodio*	100	99,5	99,1	100,1	99,6	99,7	<b>98,0*</b>	<b>97,8*</b>	<b>98,3*</b>	98,5 - 101,5
Potasio*	100	100,1	<b>105,4*</b>	<b>122,9*</b>	<b>138,4*</b>	<b>155,6*</b>	<b>179,6*</b>	<b>208,4*</b>	<b>232,6*</b>	96,8 - 103,2
Cloro	100	99,6	101,3	101,0	102,9	100,8	100,2	100,4	101,2	96,3 - 103,7

**Negrita\*** Supera el límite de estabilidad según el criterio combinado.

**Tabla 7. Promedio de cambio porcentual de los 27 constituyentes bioquímicos en tubo amarillos con gel a cada tiempo de estudio e intervalos de estabilidad según el criterio combinado.**

Constituyente	Promedio de cambio porcentual (Xm%)									intervalos de estabilidad
	0h	6h	24h	48h	72h	96h	120h	144h	168h	
Glucosa	100	98,9	97,6	97,7	97,7	97,8	100,4	100,5	97,7	95,4 - 104,6
Urea	100	101,0	99,4	104,3	103,3	103,8	105,7	104,1	100,7	91,3 - 108,7
Creatinina*	100	101,7	97,4	101,2	101,1	102,3	102,6	<b>106,7*</b>	<b>105,3*</b>	94,9 - 105,1
Ácido Úrico	100	100,8	100,6	98,6	98,9	99,4	101,4	101,8	102,3	94,5 - 105,5
Proteínas totales	100	100,7	99,8	99,8	100,5	99,8	101,0	100,2	100,0	97,3 - 102,7
Albúmina	100	99,8	100,4	100,4	100,2	101,1	100,8	101,0	100,6	96,7 - 103,3
Bilirrubina total	100	104,6	101,1	98,9	101,1	101,1	101,1	103,4	96,2	86,8 - 113,2
Aspartato aminotransferasa	100	100,9	106,1	104,6	102,0	100,9	102,1	98,0	101,0	92,8 - 107,2
Alanina aminotransferasa	100	101,9	92,9	105,3	98,2	96,4	89,3	96,4	96,8	85,6 - 114,4
Fosfatasa alcalina*	100	100,7	96,7	97,9	96,9	95,2	94,8	96,5	<b>91,3*</b>	93,5 - 106,5
Gamma-glutamilttransferasa	100	99,3	94,7	100,5	96,2	96,8	97,2	99,1	98,4	91,3 - 108,7
Lactato deshidrogenasa	100	101,3	101,3	100,6	101,6	101,8	102,2	100,6	100,3	93,7 - 106,3
Amilasa	100	100,3	100,4	101,6	101,9	101,9	102,0	102,3	102,5	92,7 - 107,3
Lipasa	100	100,3	98,8	103,0	101,6	107,1	102,4	102,2	99,6	83,0 - 117,0
Colesterol total	100	101,3	99,5	100,8	101,0	101,5	101,6	101,4	102,0	95,4 - 104,6
Colesterol-HDL*	100	99,0	97,3	97,2	96,3	95,5	95,0	<b>94,6*</b>	<b>94,3*</b>	94,9 - 105,1
Colesterol LDL	100	102,5	99,3	101,8	102,6	103,5	104,1	96,3	95,9	93,2 - 106,8
Triglicéridos	100	101,9	101,0	102,9	104,9	105,2	105,6	106,6	107,5	89,0 - 111,0
Creatina cinasa	100	99,3	98,5	98,1	97,9	97,2	99,0	99,8	97,5	86,8 - 113,2
Hierro*	100	102,1	102,7	109,0	107,8	108,4	108,7	<b>151,9*</b>	<b>145,6*</b>	86,2 - 113,8
Transferrina	100	100,8	99,6	100,5	100,6	99,9	100,6	101,4	101,6	93,4 - 106,6
Fósforo*	100	102,1	102,1	102,9	105,6	104,7	105,5	<b>106,7*</b>	<b>107,1*</b>	94,3 - 105,7
Magnesio*	100	103,4	102,2	102,5	105,1	<b>118,4*</b>	<b>117,0*</b>	<b>116,6*</b>	<b>114,3*</b>	94,5 - 105,5
Calcio	100	100,8	97,4	98,4	98,4	98,4	98,8	98,4	100,4	96,8 - 103,2
Sodio	100	99,3	99,0	100,5	100,4	100,9	99,6	99,9	100,7	98,5 - 101,5
Potasio*	100	100,9	100,3	102,1	<b>104,1*</b>	<b>105,4*</b>	<b>106,4*</b>	<b>111,2*</b>	<b>118,0*</b>	96,8 - 103,2
Cloro	100	99,6	101,9	101,9	103,4	102,5	101,3	102,1	103,1	96,3 - 103,7

**Negrita\*** Supera el límite de estabilidad según el criterio combinado.

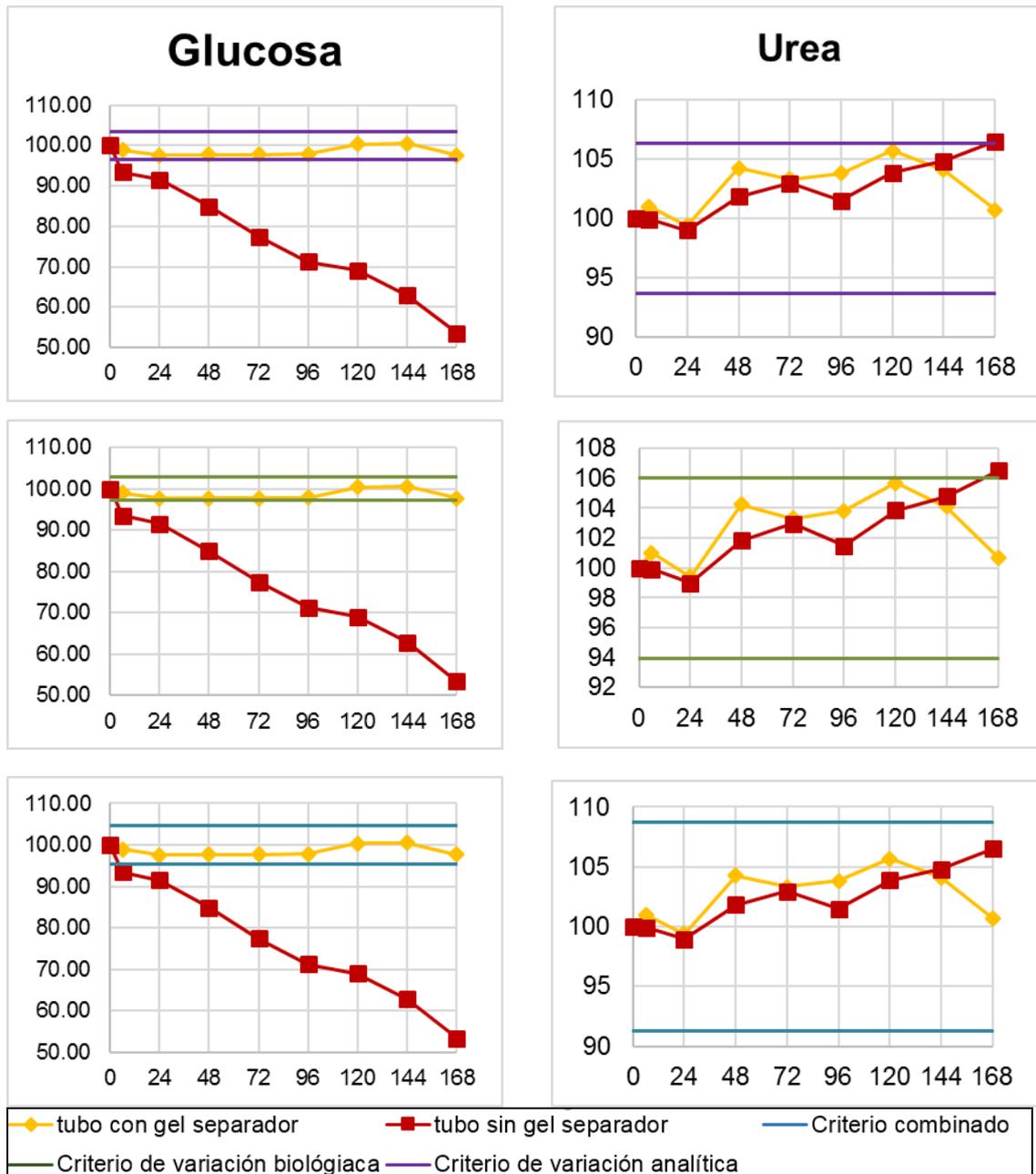
A continuación, representaremos la evolución del cambio de la concentración en porcentaje de los 27 constituyentes, así como sus límites de estabilidad.

De este modo en la Figura 1 y 2 desarrollamos el cambio porcentual frente al tiempo que duro el estudio y analizándola empleando los criterios de variación analítica, biológica y combinada.

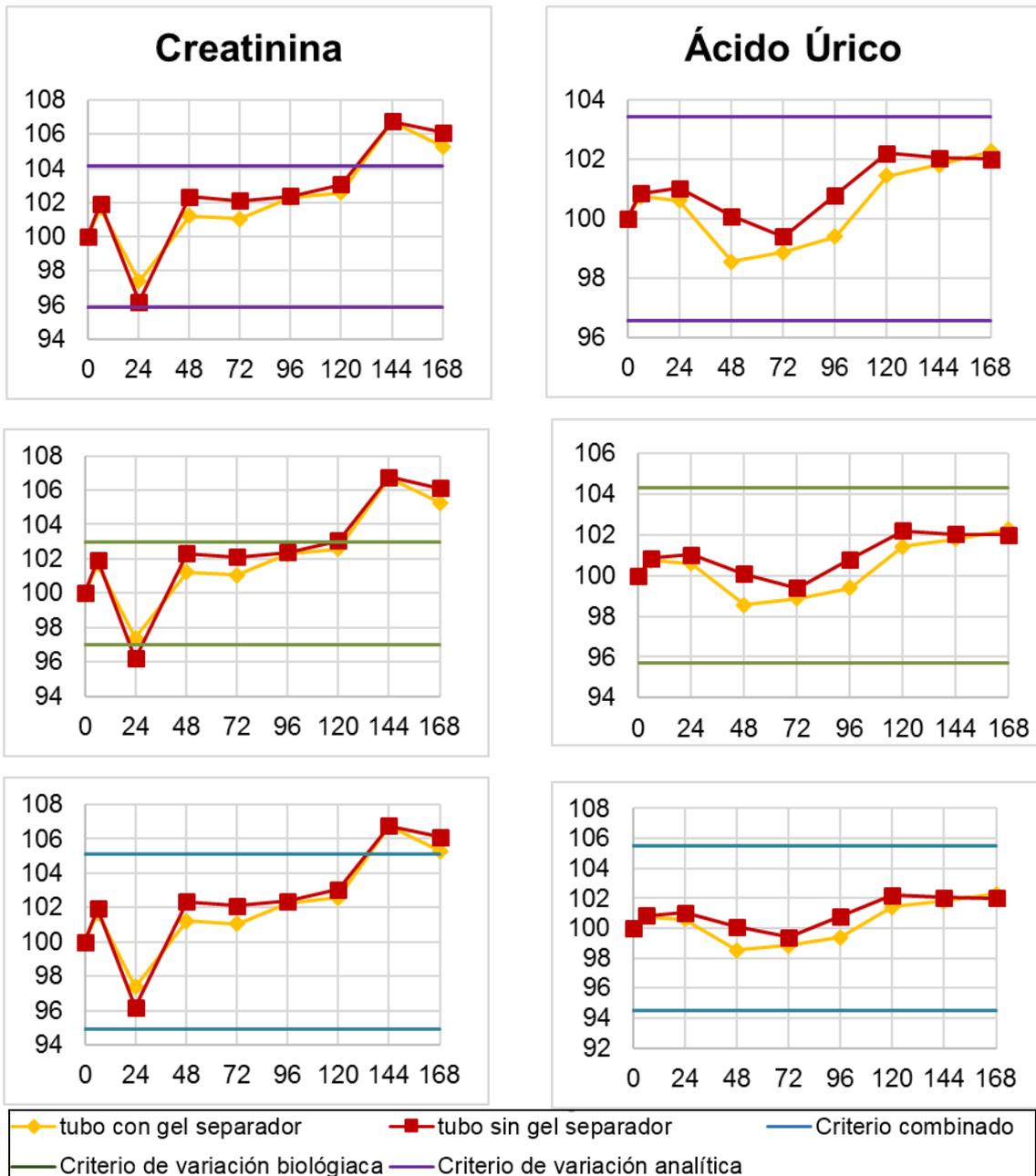
En la Figura 1 se observa la glucosa la cual es uno de los constituyentes con mayor inestabilidad si es almacenado en tubo rojo sin gel ya que deja de ser estable a las 6h, a diferencia que si es almacenado en tubo amarillo con gel se puede observar que es muy estable utilizando los criterios de variación analítico, biológico y combinado. En el caso de la urea solo se muestra inestable en los criterios de variación analítico y biológico a las 168h almacenados en el tubo rojo sin gel y en el criterio combinado es estable en ambos tubos primarios.

Así mismo en la Figura 2 la creatinina se muestra inestable a partir de las 144h utilizando el criterio de variación analítico y combinado almacenadas en ambos tubos primarios, mientras que utilizando el criterio de variación biológica a las 120h pierde estabilidad cuando se almacena en el tubo rojo sin gel y a las 144h almacenándolo en el tubo amarillo con gel. El ácido úrico no presento cambio porcentual en ambos tubos y empleando los tres criterios estudiados durante el tiempo que duro nuestro trabajo.

**Figura 1. Cambio de concentración porcentual de la glucosa y urea a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.**



**Figura 2. Cambio de concentración porcentual de la creatinina y ácido úrico a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.**



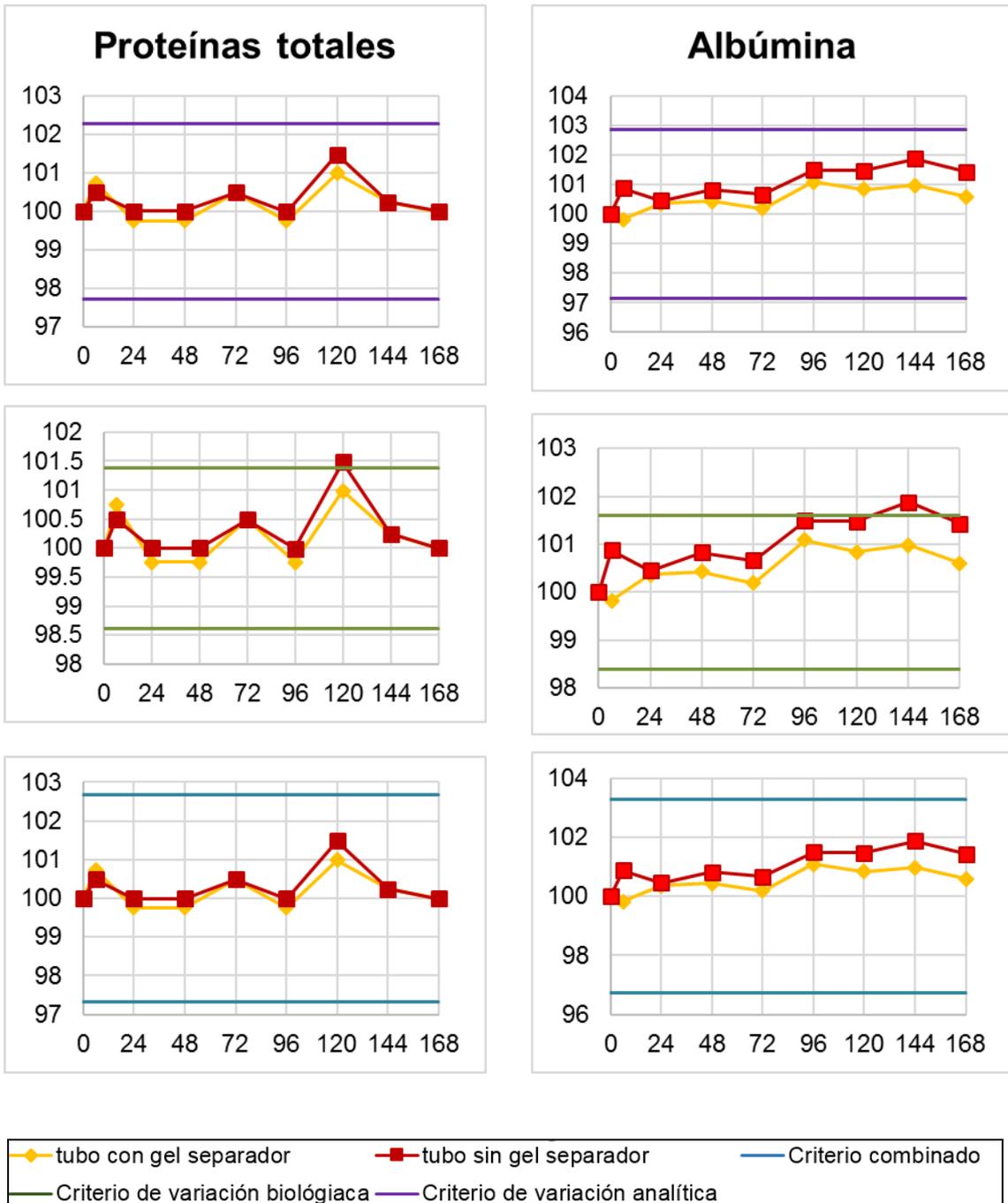
Así mismo en la Figura 3, 4 y 5 detallamos el cambio porcentual frente al tiempo que duro el estudio y analizándola empleando los criterios de variación analítica, biológica y combinada.

En el caso de la Figura 3 las proteínas totales y la albumina solo es inestable si se almacena en el tubo rojo sin gel en el criterio de variación biológico a las 120h y 144h respectivamente; por otro lado, empleando el criterio de variación analítica y combinado es estable las 168h que duro nuestro estudio y en ambos tubos.

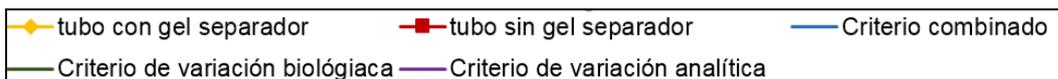
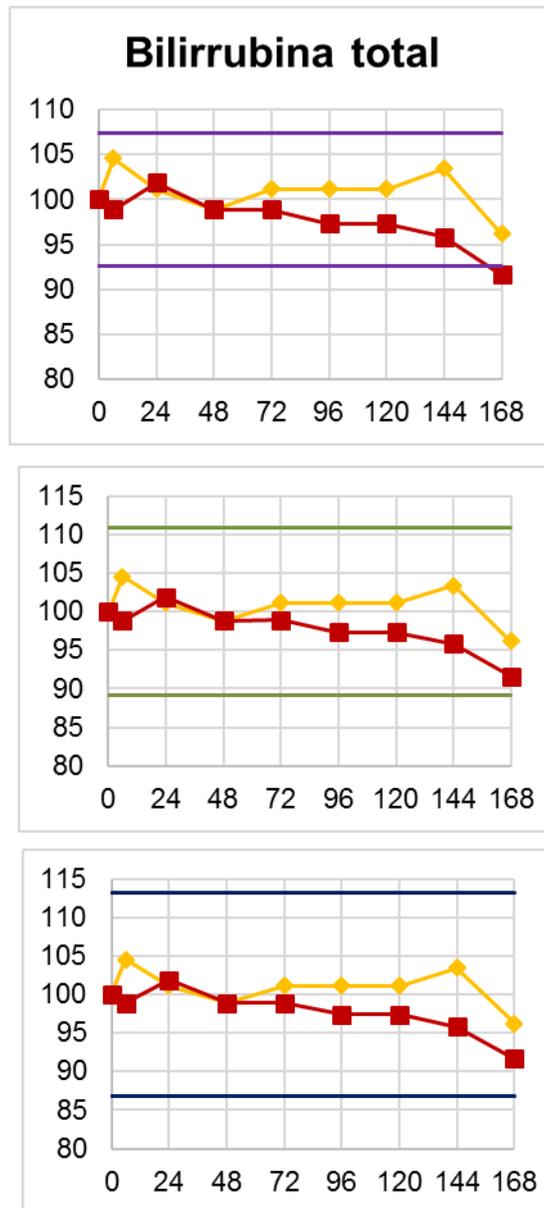
También detallamos en la Figura 4 que para ambos tubos utilizando el criterio de variación biológico y combinado la bilirrubina total se mostró estable; y a las 168h la bilirrubina total se mostró inestable en el criterio analítico almacenado en el tubo rojo sin gel.

Sin embargo, en la Figura 5 el aspartato aminotransferasa a las 24h se vuelve inestable solo para el criterio de variación analítica en ambos tubos; y la alanina aminotransferasa se vuelve inestable solo a las 120h almacenado en tubo amarillo con gel utilizando el criterio de variación biológica; finalmente para en criterio combinado se muestran estables ambos constituyentes las 168h.

**Figura 3. Cambio de concentración porcentual de las proteínas totales y albúmina a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.**



**Figura 4. Cambio de concentración porcentual de la bilirrubina total los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.**



**Figura 5. Cambio de concentración porcentual del aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.**



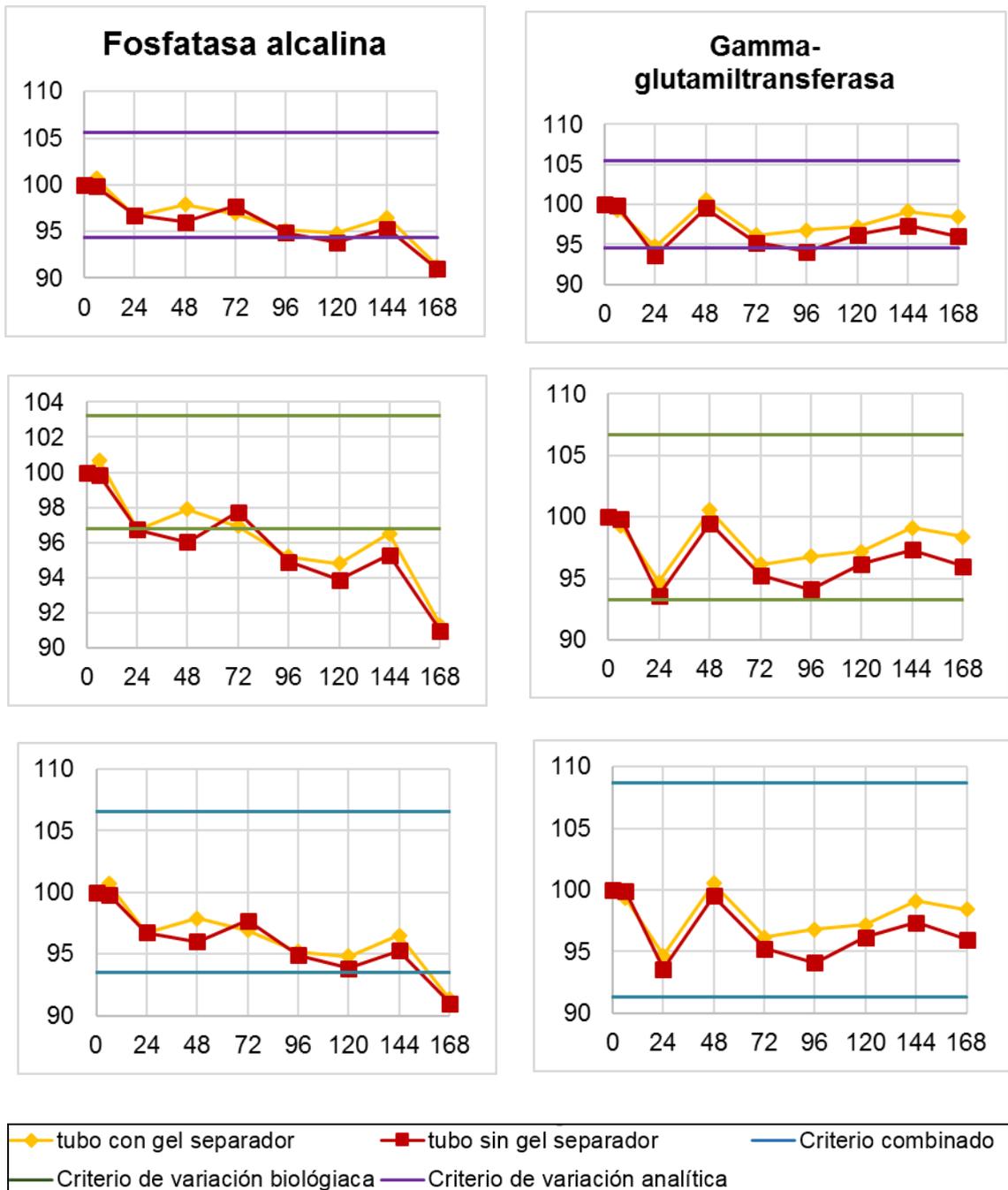
También en la Figura 6, 7 y 8 detallamos el cambio porcentual frente al tiempo que duro el estudio y analizándola empleando los criterios de variación analítica, biológica y combinada.

En la Figura 6 durante el periodo de tiempo que duro nuestro trabajo se demostró que la fosfatasa alcalina sale del rango de estabilidad para el criterio de variación analítico solo a las 120h, almacenado en tubo rojo sin gel y a las 168h almacenado en tubo amarillo con gel, en el criterio de variación biológica en ambos tubos pierde estabilidad a las 24h y utilizando el criterio combinado la fosfatasa alcalina es estable hasta las 144h. En el caso de la gamma glutamiltransferasa almacenada en el tubo amarillo con gel conservan las 168h en los tres criterios; mientras que si utilizamos el tubo rojo sin gel la gamma glutamiltransferasa presenta inestabilidad solo a las 24h y 96h en el criterio analítico.

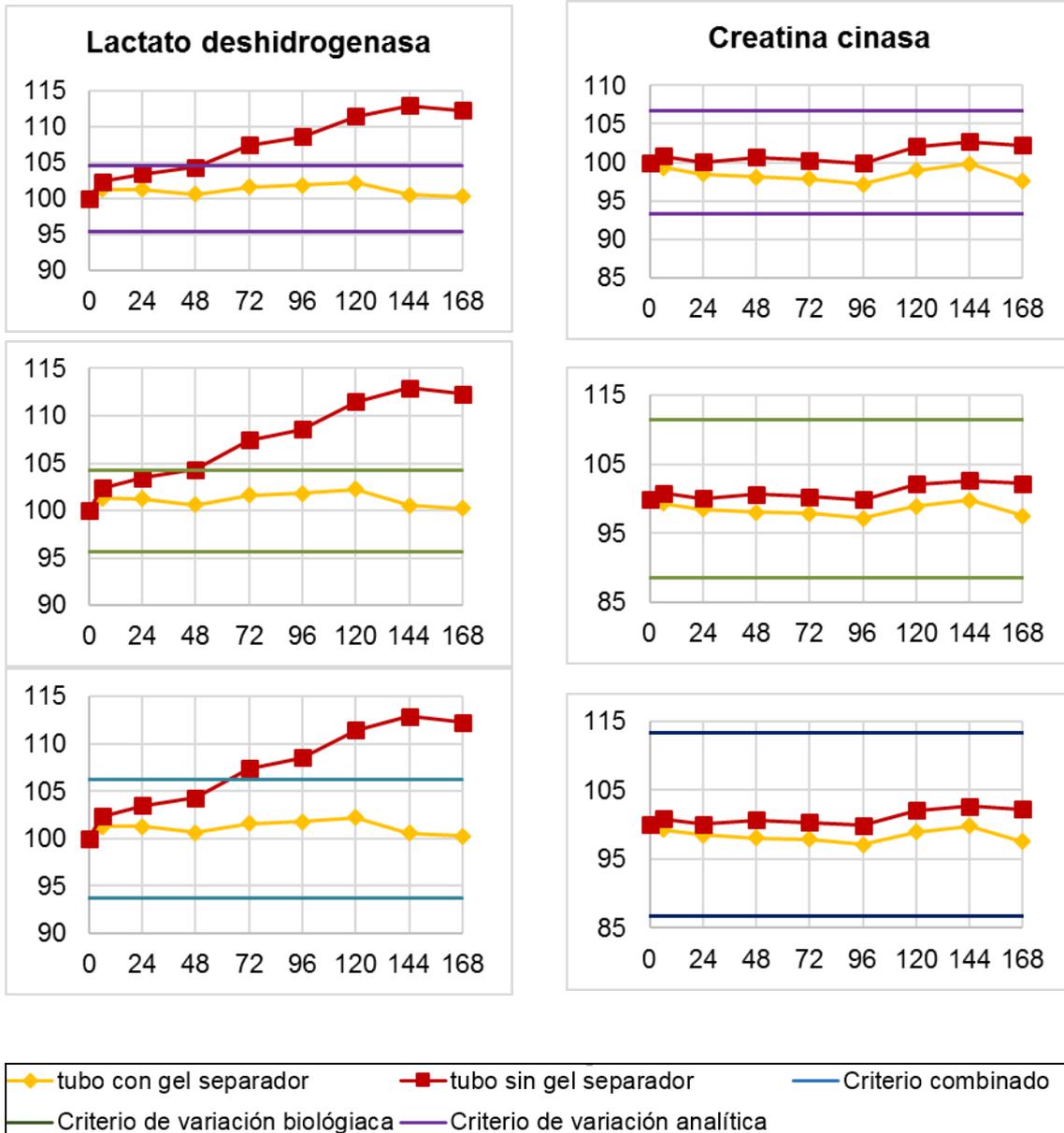
Continuando con la explicación en la Figura 7 la creatinina cinasa se mostró ser estable en ambos tubos durante los siete días en los tres criterios; y el lactato deshidrogenasa a partir de las 72h se vuelve inestable para los tres criterios almacenados en el tubo rojo sin gel y cuando se almacena en el tubo amarillo con gel es estable las 168h.

Así mismo en la Figura 7 utilizando los criterios de variación analítica, biológica y combinada la amilasa es estable las 168h. Mientras que la lipasa es inestable empleando en criterio de variación analítica solo a las 96h almacenados en ambos tubos, a diferencia si empleamos en criterio de variación biológica y combinada que se mantienen estable durante las 168h.

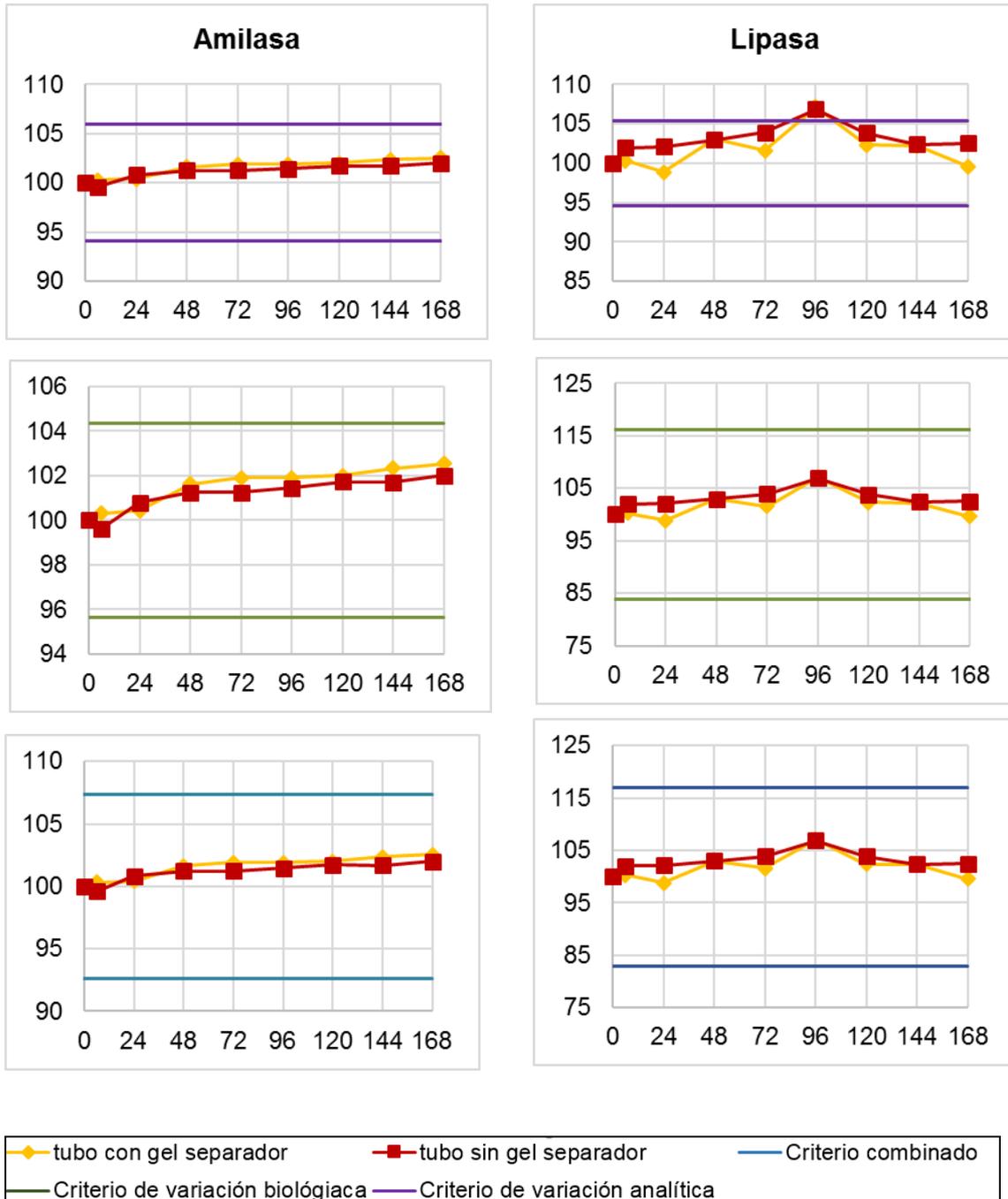
**Figura 6. Cambio de concentración porcentual de fosfatasa alcalina y la gamma glutamiltransferasa a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente**



**Figura 7. Cambio de concentración porcentual del lactato deshidrogenasa y creatinina cinasa a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.**



**Figura 8. Cambio de concentración porcentual de la amilasa y lipasa a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.**



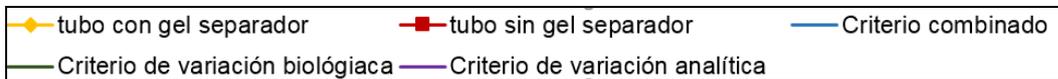
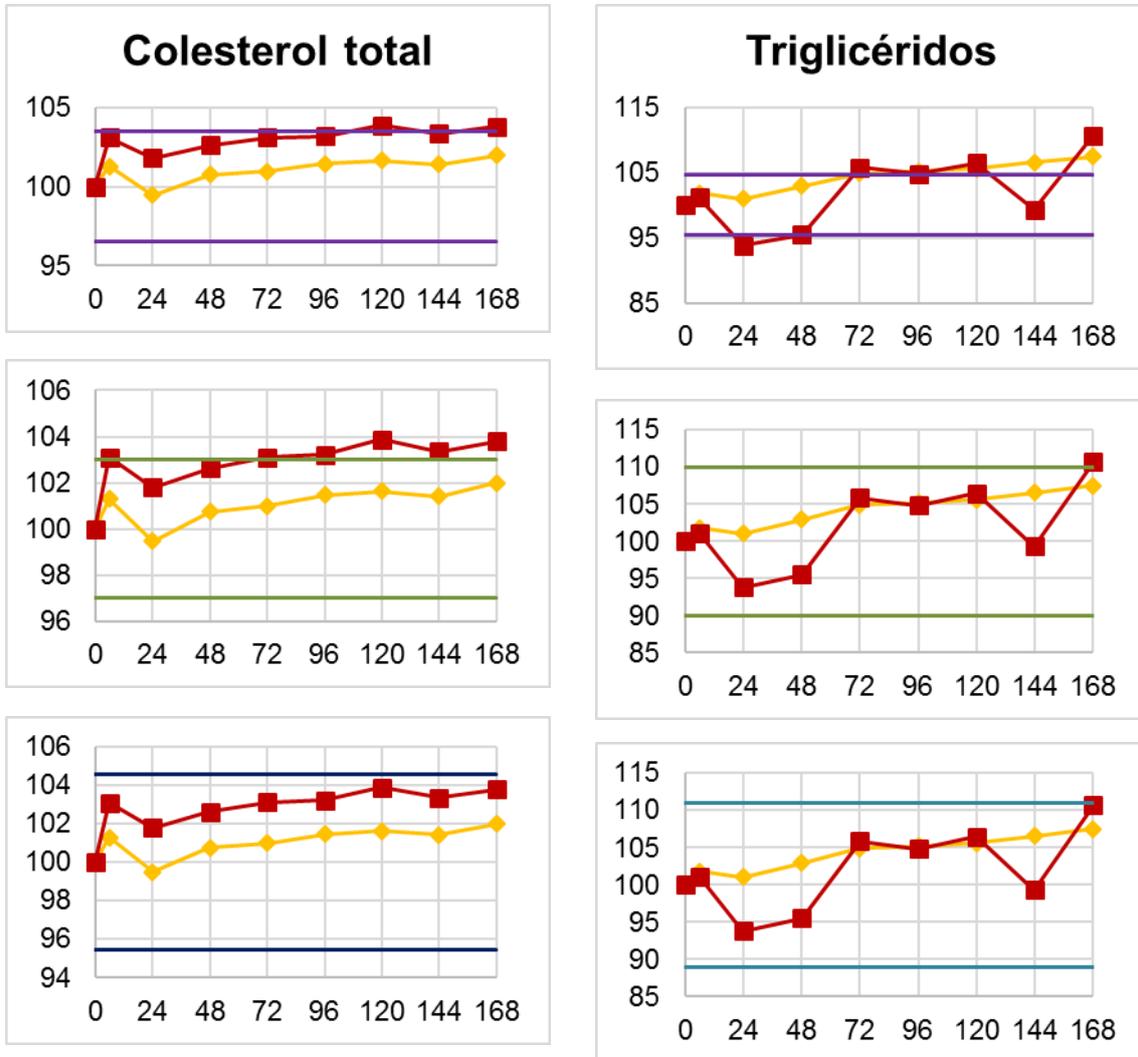
Explicaremos en la Figura 9, 10 y 11 mostramos el cambio porcentual frente al tiempo que duro el estudio y analizándola empleando los criterios de variación analítica, biológica y combinada.

En la Figura 9 el colesterol total presenta una estabilidad para el criterio de variación analítico y biológicos solo almacenados en tubo amarillo con gel durante las 168h y para el criterio combinado una estabilidad en ambos tubos durante los siete días de estudio, y para los triglicéridos presenta una inestabilidad a las 24h en tubo rojo sin gel y 72h en tubo amarillo con gel para el criterio de variación analítico empleando el criterio de variación biológica solo se vuelve inestable a las 168h en el tubo rojo sin gel. Y finalmente en el criterio combinado se demuestra que almacenándolos en ambos tubos tienen una estabilidad los siete días que duro nuestro trabajo.

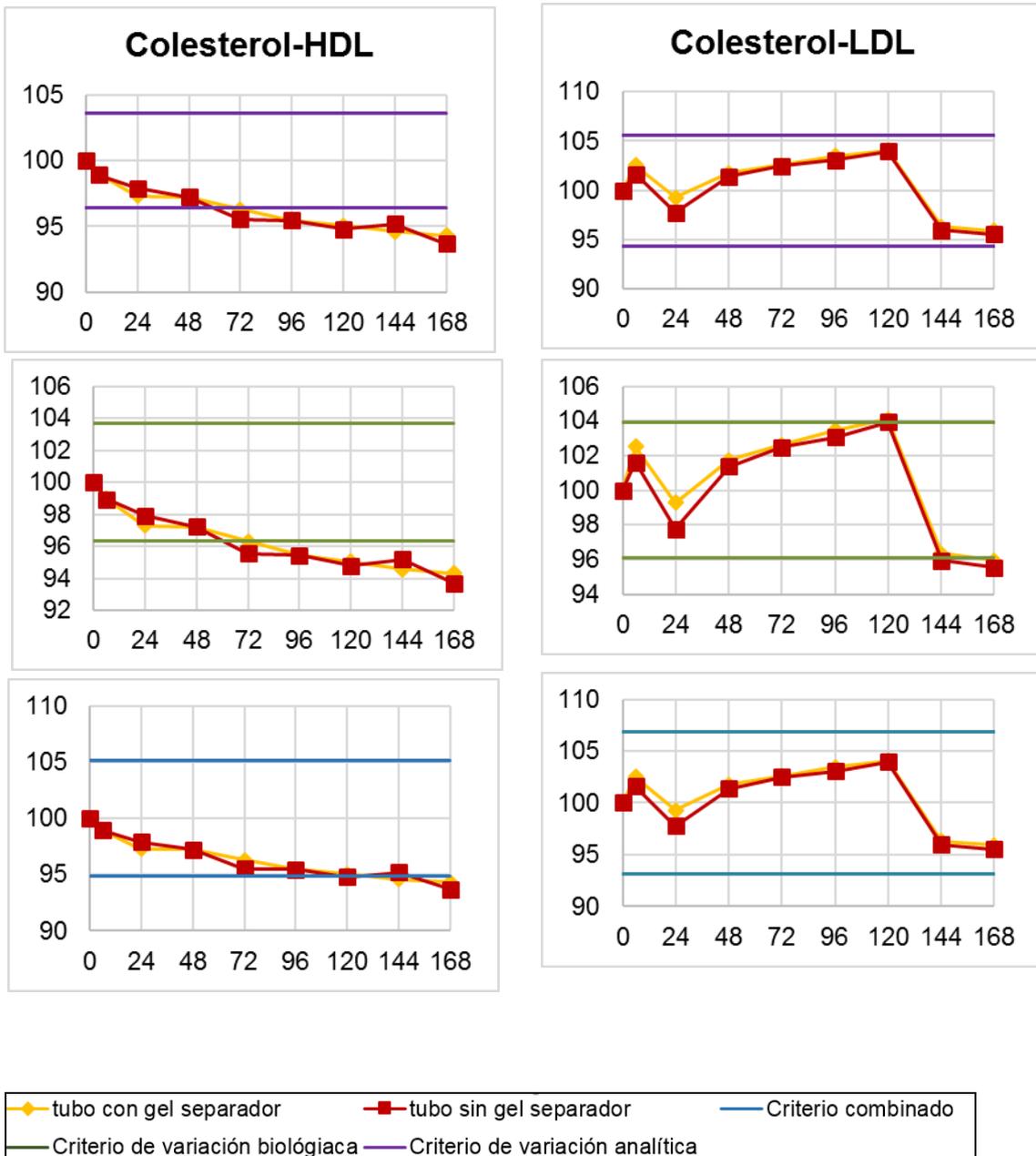
En cuanto a la Figura 10 el colesterol-HDL presenta una estabilidad hasta las 48h en ambos tubos para el criterio de variación analítica y biológico; empleando el criterio combinado el colesterol-HDL se muestra estable hasta las 96h almacenados en tubos rojo sin gel y 120h en tubo amarillo con gel. El colesterol LDL en el criterio de variación analítico se muestra estable durante el periodo de nuestro estudio en ambos tubos y empleando los intervalos de estabilidad para el criterio de variación bilógico el colesterol LDL se muestra inestables a las 144h en el tubo rojo sin gel y a las 120h en el tubo amarillo con gel, mientras que utilizando el criterio combinado el colesterol LDL se muestra estable las 168h.

Por otro lado, en la Figura 11, empleando el criterio de variación analítica el hierro mostro una inestabilidad a las 48h cuando se almacena en tubo amarillo con gel, mientras que para el tubo rojo sin gel se notó una inestabilidad a las 144h. Por otro lado, para el criterio de variación biológico y combinado presenta una inestabilidad a las 144h en ambos tubos primarios; para la transferrina el criterio de variación analítico y combinado permaneció estable durante el tiempo que duro nuestro trabajo en ambos tubos. En el criterio de variación de variación biológica la transferrina presenta inestabilidad a las 72h y 168h en los tubos rojos sin gel y amarillo con gel respectivamente.

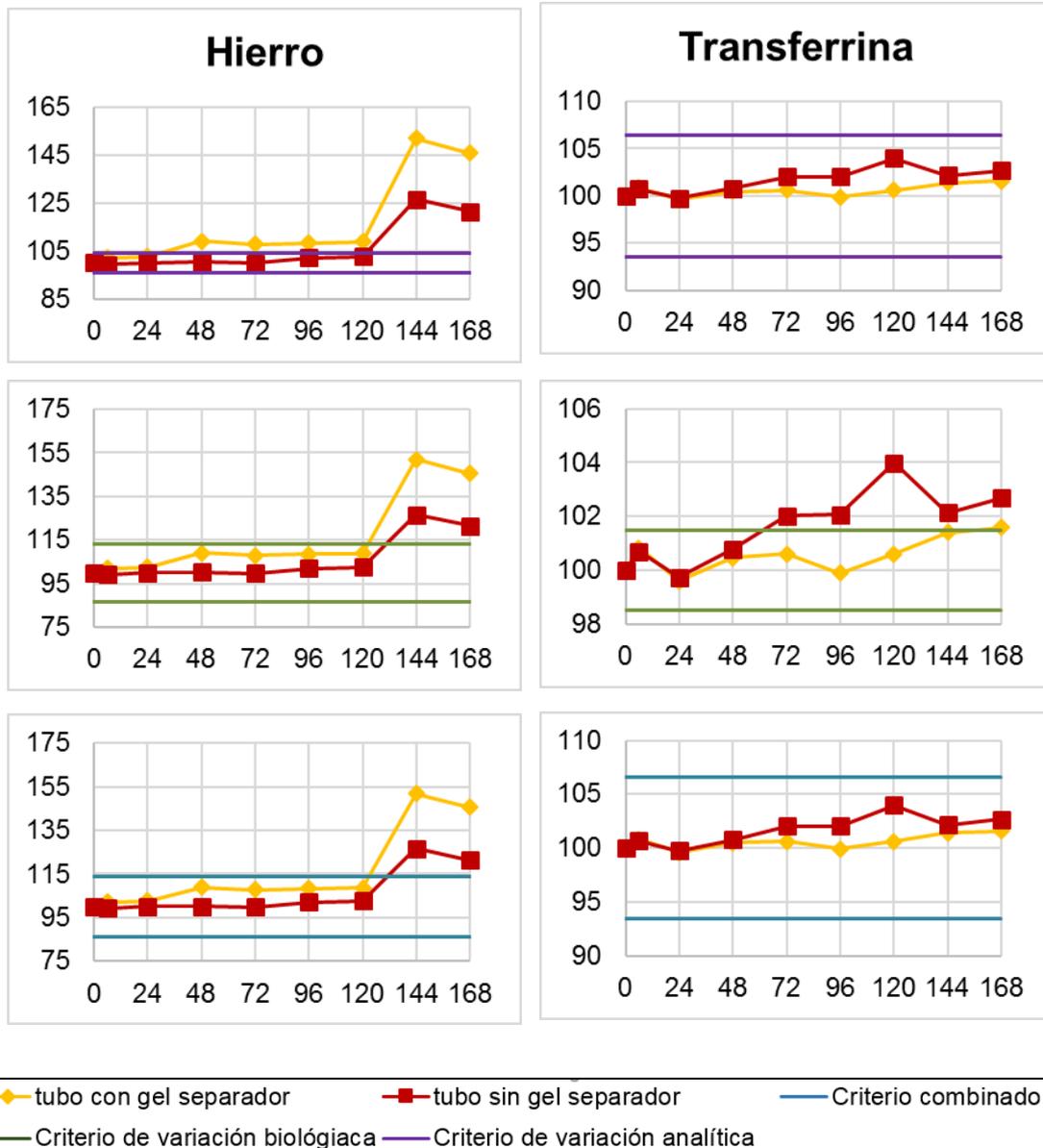
**Figura 9. Cambio de concentración porcentual del colesterol total y triglicéridos a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.**



**Figura 10. Cambio de concentración porcentual del colesterol-HDL y colesterol-LDL a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.**



**Figura 11. Cambio de concentración porcentual del hierro y la transferrina a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.**



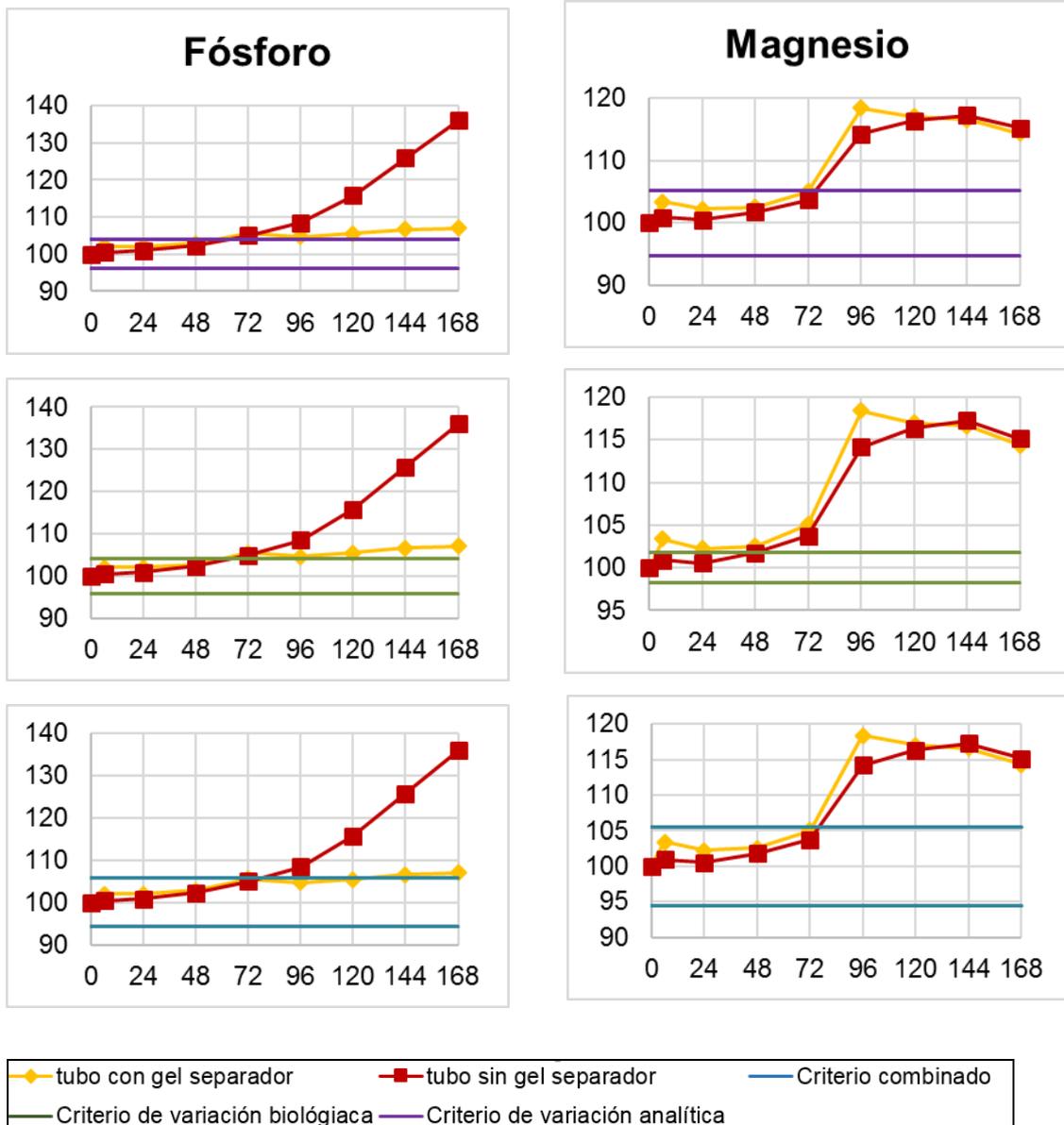
Así mismo en la Figura 12, 13 y 14 explicamos el cambio porcentual frente al tiempo que duro el estudio y analizándola empleando los criterios de variación analítica, biológica y combinada.

Con referencia a la Figura 12 el fosforo pierde su estabilidad a las 72h en ambos tubos en el criterio de variación analítica y biológica. Por otro lado, en el criterio combinado pierde su estabilidad a las 96h en el tubo rojo sin gel y a las 144h en el tubo amarillo con gel. A las 96h el magnesio muestra inestabilidad en ambos tubos en el criterio de variación analítico, a las 72h pierde la estabilidad en el tubo rojo sin gel y a las 6h en el tubo amarillo con gel empleando el criterio de variación biológica y en el criterio combinado a las 96h pierde estabilidad en ambos tubos.

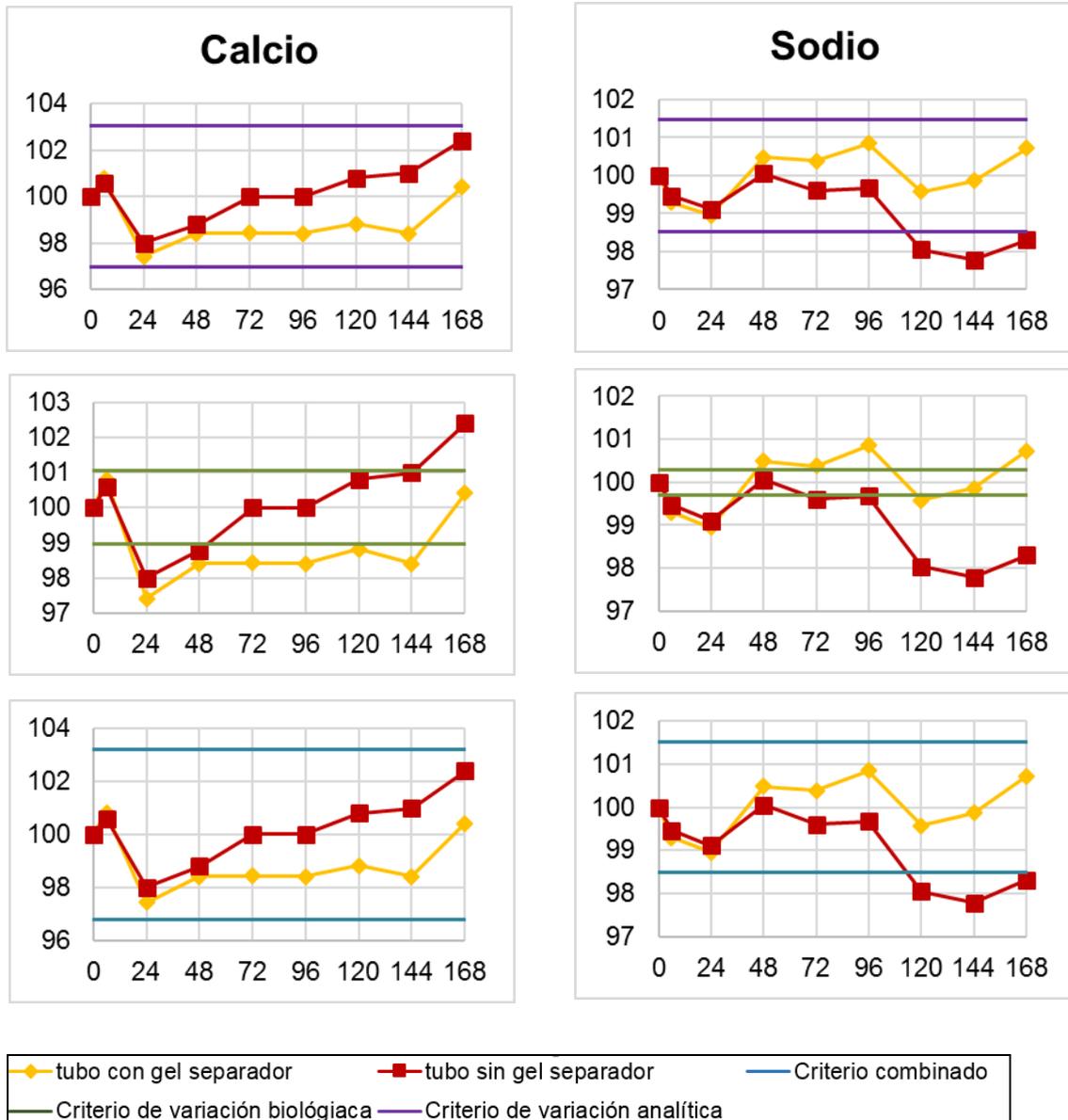
En el caso de la Figura 13 empleando el criterio de variación analítica el calcio es estable en ambos tubos hasta las 168h, en el criterio de variación biológica se vuelve inestable a las 24h en ambos tubos, mientras que si utilizamos en criterio combinado es estable las 168h en ambos tubos. El sodio es inestable a las 120h solo en el tubo rojo sin gel empleando el criterio de variación analítico, en el criterio de variación biológico a las 6h ya manifiesta inestabilidad; y a las 120h solo es inestable en el tubo rojo sin gel en el criterio combinado.

En cuanto a la Figura 14 el potasio almacenado en el tubo rojo sin gel tiene una estabilidad hasta las 6h en los tres criterios, mientras que si lo almacenamos en el tubo amarillo con gel tiene una estabilidad hasta las 48h. el cloro en el criterio de variación analítica y combinada es estable las 168h, mientras que en el criterio de variación biológica es estable hasta las 6h.

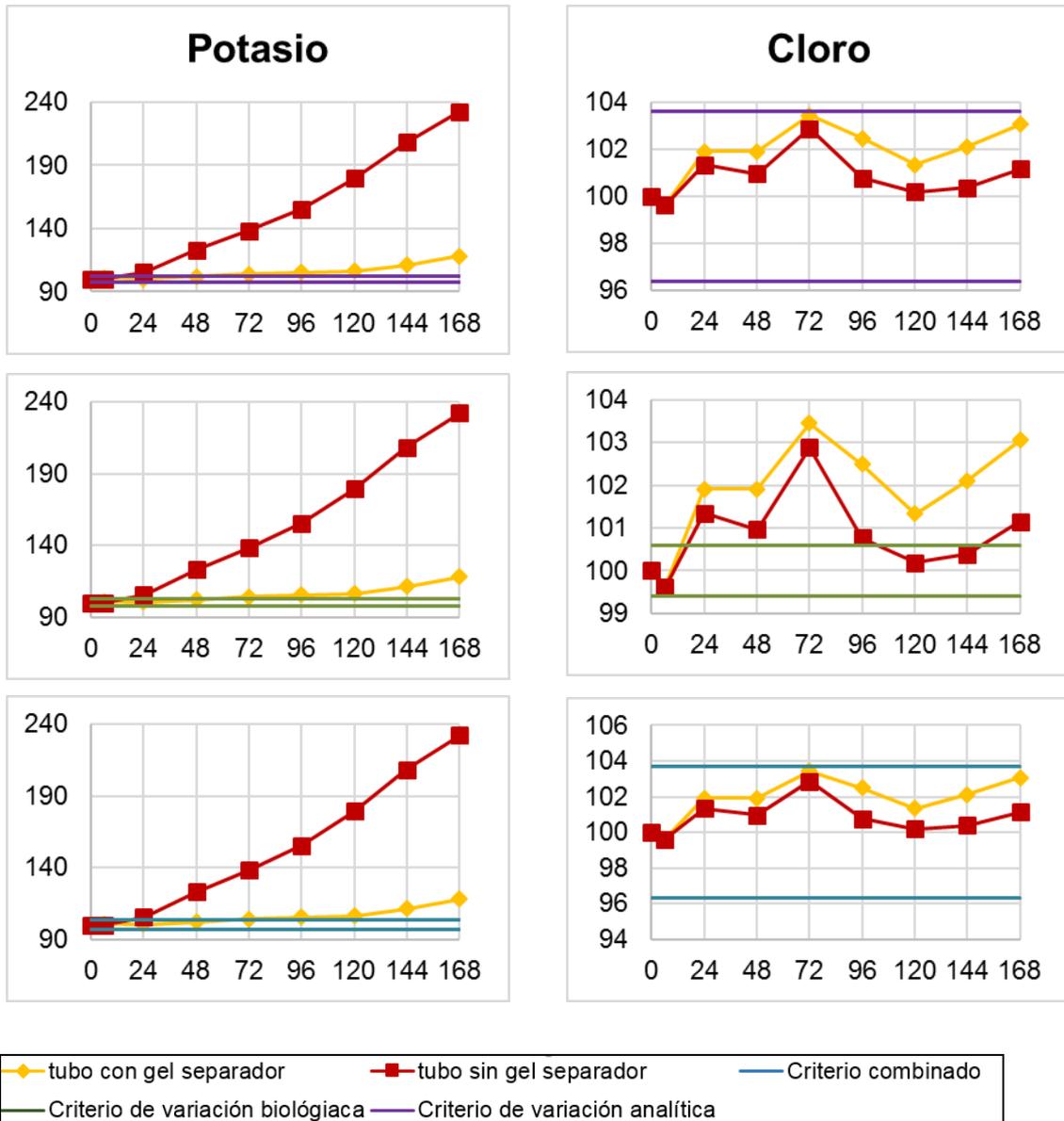
**Figura 12. Cambio de concentración porcentual del fósforo y magnesio a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítica, biológico y combinado respectivamente.**



**Figura 13. Cambio de concentración porcentual del calcio y sodio a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.**



**Figura 14. Cambio de concentración porcentual del potasio y el cloro a los diferentes tiempos del estudio, según criterio de variación analítico, biológico y combinado respectivamente.**



## 4.2 Discusión

En nuestro estudio se comprobó la utilidad práctica de conservar las muestras de suero refrigeradas y almacenadas en dos tipos de tubos primarios a diferentes tiempos.

Para el criterio de variación analítico las muestras permanecen estables las 168h tras su primer análisis 10/27 constituyentes en el tubo primario rojo sin gel mientras que si utilizamos el tubo amarillo con gel 17/27 constituyente mantiene su estabilidad.

Empleando el criterio de variación biológico en el tubo rojo sin gel 8/27 constituyentes permanecieron estables las 168h tras su primer análisis mientras que en el tubo amarillo con gel 14/27 constituyentes.

En el criterio combinado las muestras que fueron almacenadas en tubo rojo sin gel, 17/27 constituyentes fueron estables las 168h tras su primer análisis y las que fueron almacenadas en tubo amarillo con gel 20/27 constituyentes fueron estables. Periodo de tiempo donde los clínicos de nuestro hospital podrían solicitar repeticiones o añadir alguna de estas pruebas, sin necesidad de volver a someter al paciente al proceso de extracción de muestra.

Tomando como límite a los intervalos de estabilidad utilizando en criterio de variación analítico los resultados obtenidos muestran que 17 constituyentes no deberían ser medidos a las 168h de su conservación o incluso antes, como es el caso glucosa (6h), potasio (24h), y a las (72h) el lactato deshidrogenasa, colesterol-HDL y el fosforo cuando se almacenan en el tubo rojo sin gel. Y cuando se almacena en tubo amarillo con gel 10 constituyente no deberían ser medidos a 168h de su conservación o incluso antes como el aspartato aminotransferasa (24h) o el hierro a las (48h). Esto se debe al estrecho margen de variación a lo largo del tiempo que encontramos en estas técnicas.

Teniendo en cuenta el criterio de variación biológico 19 de 27 constituyentes no deberían ser medidos a 168h de su conservación o incluso antes como es el caso que a las 24h la glucosa, Colesterol total y sodio se muestran inestables siendo almacenadas en tubo rojo sin gel; mientras que en el tubo amarillo con gel a las 6h el magnesio y sodio ya muestran inestabilidad al igual que el calcio y el cloro a las 48h.

Empleando el criterio de variación analítico y biológico se observa que generaron unos límites de estabilidad demasiado restrictivo bajo nuestras

condiciones habituales de trabajo; pero aplicando el criterio combinado propuesto por Zhang et al. (11), para evaluar la estabilidad de los 27 constituyentes bioquímicos permitió considerar a más constituyentes a lo largo del tiempo, teniendo como única diferencia el tipo de tubo donde se almacena. Según el criterio combinado, 10 constituyentes bioquímicos (glucosa, creatinina, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, colesterol HDL, hierro, fosforo, magnesio, sodio y potasio) no se pueden considerar estables al finalizar el estudio almacenados en tubo rojo sin gel. Por otro lado, cuando se almacenan en tubo amarillo con gel 7 constituyentes (creatinina, fosfatasa alcalina, colesterol HDL, hierro, fosforo, magnesio y potasio) no se pueden considerar estables al finalizar el estudio. El aumento de concentración producido en todos ellos a lo largo del tiempo se debe probablemente a la evaporación que sufren las muestras no durante su refrigeración, sino durante las distintas series donde se analizaban los 22 tubos simultáneamente y estos permanecían a temperatura ambiente

La concentración de la glucosa disminuye en los tubos rojo sin gel debido al contacto prolongado del suero con la fase celular. La pérdida de la glucosa en una muestra de sangre debida a la glicolisis, por parte de los hematíes y leucocitos, oscila entre 5 y 10 mg/ 100 mL/hora a 37°C (36).

O'Keane y Cunningham (37) observaron en su estudio un aumento de la concentración de la creatinina a las 48h de muestras en plasma o sueros debido a las interferencias existentes entre las pseudocreatininas la reacción de Jafée. Mientras que Caracciolo M., Muzietti S. et al. (4) mostraron que la creatinina perdía estabilidad a las 144h solo cuando se almacena en el tubo rojo sin gel. Por otro lado, para Alcaraz Quiles J, Rico Santana et al. (6) la creatinina perdió estabilidad a las 72h. En nuestro estudio utilizando la reacción de la creatina cinasa se notó un aumento a las 144h.

El aumento de la concentración del fosforo a lo largo de siete días se debe a que los fosfatos orgánicos son susceptibles a la hidrolisis y producen fosfatos inorgánicos, el cual es liberado del eritrocito por lo que aumenta su concentración (38). El estudio realizado por Caracciolo M., Muzietti S. et al. (4) muestran que el fosforo es inestable a las 96 h y 144h en las muestras almacenadas en el tubo rojo y amarillo respectivamente; ante esto nuestro

trabajo coincide en el tipo de tubo donde se almaceno y los tiempos de estabilidad mencionados para este constituyente.

El aumento del potasio a las 24h sucede por la falla de la regulación de la Na-k-ATPasa que no mantiene el gradiente intracelular en el aumento del potasio plasmático por liberación de los eritrocitos (39) y la variación en la concentración del sodio puede atribuirse a la inhibición del glucolisis a la falta de regulación de la Na-k-ATPasa (40). En el estudio realizado por Alcaraz Quiles J, Rico Santana et al. (6) el potasio se muestra inestable a las 54h y para Caracciolo M., Muzietti S. et al. (4) en su estudio el potasio es inestable almacenado en el tubo con gel a las 24h y en el tubo sin gel 48h. Nosotros obtuvimos un resultado donde el potasio almacenado en el tubo rojo sin gel a las 24 h presenta inestabilidad y en el tubo amarillo a las 72h.

Para el colesterol-HDL, Baussermen et al. (41) mostraron una disminución significativa en su concentración, en suero conservándolo a 4°C, a partir del tercer día de almacenamiento. Otro autor como Oddoze et al. (9) no observo ningún cambio en su concentración debido a que solo la conservaron 24h; nosotros hemos observado una disminución a las 120h y 144h en tubo rojo y amarillo respectivamente.

El aumento de la actividad del lactato deshidrogenasa al tercer día en el tubo rojo puede deberse a cambios en la integridad de la membrana celular liberando al espacio extracelular las isoenzimas eritrocitaria y plaquetaria (42). Para Caracciolo M., Muzietti S. et al. (4) y en nuestro estudio obtuvimos resultados muy similares pues para el tubo rojo sin gel el lactato deshidrogenasa mostro perder estabilidad a las 72h y para el tubo amarillo con gel el lactato deshidrogenasa permaneció dentro de los intervalos de estabilidad durante las 168h.

Asimismo, para Alcaraz Quiles J, Rico Santana et al. (6) la fosfatasa alcalina a las 72h pierde estabilidad empleando el criterio de variación biológica en el tubo amarillo con gel a lo que menciona que también se ve afectada por la evaporación de las muestras, no habiéndose descrito anteriormente en la literatura el cambio en la actividad de esta enzima en muestras de suero conservadas en refrigeración. Por otra parte, Caracciolo M., Muzietti S. et al. (4) demostró que si se almacenan en el tubo rojo con gel tiene una estabilidad hasta el día 6 que si se almacena en el tubo amarillo con gel será hasta el día

7. En nuestro estudio la fosfatasa alcalina empleando el criterio combinado y almacenándolos en ambo tubos tiene una estabilidad de 168h, es decir 7 días lo que coincide con el estudio de Caracciolo M., Muziatti S. et al. si almacenamos las muestras en el tubo amarillo con gel.

Mientras tanto para Caracciolo M., Muziatti S. et al. (4) el magnesio fue estable hasta el día 6 y día 7 almacenándolos en el tubo rojo sin gel y amarillo con gel respectivamente. Por otro lado, nosotros demostramos que el magnesio pierde estabilidad a las 96h, es decir al día 4.

Y de acuerdo con Alcaraz Quiles J, Rico Santana et al. (6) el hierro a las 6h ya perdía su estabilidad empleando el criterio de variación analítico en el tubo amarillo con gel a diferencia de lo expuesto en este trabajo que el hierro a las 48h ya presenta inestabilidad.

### 4.3 Conclusiones

Sobre lo estudiado se concluye que mediante el criterio metrológico según la variación analítica interdía 10 de 27 constituyentes almacenadas en el tubo rojo sin gel permanecieron estable el tiempo que duro la investigación y de igual manera 17 de 27 constituyentes que fueron almacenaron en el tubo amarillo con gel.

Mediante el criterio biológico según la variación biológica intraindividual se concluye que 8 de 27 constituyentes almacenadas en el tubo rojo sin gel permanecieron estable el tiempo que duro la investigación y para las muestras que se almacenaron en el tubo amarillo con gel 14 de 27 constituyentes.

El criterio combinado de variación analítica y biológica intraindividual propuesto ajusta los rangos para una mejor confianza de la estabilidad en relación con el tiempo; y se observó que 17 de 27 constituyentes almacenadas en el tubo rojo sin gel permanecieron estable el tiempo que duro la investigación y para las muestras que se almacenaron en el tubo amarillo con gel fue 20 de 27 constituyentes.

Por lo que este criterio combinado es el mejor de los tres criterios en mención respecto a la estabilidad de los constituyentes bioquímicos en el tiempo, ya que nos brinda un rango más amplio en base a justamente al combinar el criterio de variación analítica que mide la imprecisión analítica dependiente de la forma de cómo se trabaje, es decir errores de laboratorio, por otro lado, la variabilidad biológica propia del constituyente, es decir incremento o disminución del mismo.

Al finalizar nuestro estudio se observa que todos los analitos tienen un mayor tiempo de estabilidad conservados en los tubos con gel que en los tubos sin gel. Sin, embargo hay que tener en cuenta que el gel actúa como una barrera por un corto tiempo, ya que ciertos analitos como los electrolitos se vuelven inestables durante transcurre el tiempo de conservación. También podemos concluir en base a lo tratado que el cambio de concentración observada durante el proceso de conservación se debe probablemente a la degradación por inestabilidad del constituyente y aumento de la concentración por evaporación.

Debido a que cada laboratorio utiliza diferentes marcas comerciales de tubos primarios es difícil que los resultados obtenidos puedan ser aplicables a otras marcas de tubos, que puedan ser diferentes en cuanto a la composición de la pared, de los gránulos y del gel utilizado.

#### **4.4 Recomendaciones**

Diversos autores a lo largo de los años continúan comparando los valores de diversos constituyentes versus el tiempo de estabilidad de ellos obtenidos entre las muestras séricas almacenadas en tubo rojo sin gel y tubos amarillos con gel.

De acuerdo con estas consideraciones es conveniente que cada laboratorio estudie la estabilidad de sus constituyentes debido que estas serán distintas según el ambiente de conservación, el tiempo de almacenamiento, los métodos empleados en su análisis, el tubo primario utilizado y establezca el tiempo óptimo de conservación de las muestras en las condiciones en las que se trabaja.

Es importante conocer el tiempo de estabilidad de los constituyentes bioquímicos que se procesan en nuestro centro de trabajo, de esa manera sabremos hasta que tiempo se podría agregar una prueba a la misma muestra ya tomada; de esta manera evitaríamos hacer una nueva punción al paciente.

Si bien es cierto los insertos de cada prueba mencionan la estabilidad de los constituyentes en las muestras de suero o plasma según el método, hay que tener en cuenta que ello no se rige a las condiciones de trabajo de todos los laboratorios, por lo que es otro motivo para saber la estabilidad de nuestras muestras.

Por último, el uso del criterio combinado es de mucha ayuda para los laboratorios clínicos por lo ya expuesto, sin embargo, todos los laboratorios deben saber su imprecisión analítica y en base a ello obtener sus propios rangos de estabilidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alsina MJ, Álvarez V, Bueno M, Cortés M, García Lario JV, Jiménez CV, et al. Protocolo para el estudio de la estabilidad de las magnitudes biológicas. *Química Clínica*. 2006; (25):86-89.
2. Cruz Carlos LM, Monge Aznar N, Valero Politi J, Fuentes Arderiu X. Estabilidad de las magnitudes bioquímicas. *Quim Clin*. 2002; (21):52-61.
3. CLSI Document H1-A6. Tube and Additives for Venous Blood Specimen Collection; approved standard. 6<sup>th</sup> ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
4. Caracciolo MB, Muzietti SD, Pandolfo MS, Negri GA, Bustos DN. Estabilidad de muestras conservadas en tubo primario: un estudio de 25 analitos de química clínica. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam*. 2007; 41(3):353–358.
5. Henriksen LO, Faber NR, Moller MF, Nexø E, Hansen AB. Stability of 35 biochemical and immunological routine tests after 10 hours storage and transport of human whole blood at 21°C. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014; 74(7):603–610.
6. Alcaraz Quiles J, Rico Santana N, Bedini Chesa JL. Estabilidad de 27 magnitudes bioquímicas en muestras de suero conservadas en refrigeración. *Rev Lab Clínico*. enero de 2014;7(1):9–16
7. Tanner M, Kent N, Smith B, Fletcher S, Lewer M. Stability of common biochemical analytes in serum gel tubes subjected to various storage temperatures and times pre-centrifugation. *Ann Clin Biochem*. 2008; 45(4):375-379.
8. Taylor EC, Sethi B. Stability of 27 biochemistry analytes in storage at a range of temperatures after centrifugation. *Br J Biomed Sci*. 2011; 68(3):147–157.
9. Oddeze C, Lombard E, Portugal H. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma. *Clin Biochem*. 2012; 45(6):464–469.
10. Rosenfeld S. Mathematical descriptions of biochemical networks: Stability, stochasticity, evolution. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011; 106(2):400–409.

11. Zhang DJ, Elswick RK, Miller WG, Bailey JL. Effect of serum-clot contact time on clinical chemistry laboratory results. *Clin Chem.* 1998; 44(6):1325–1333.
12. Christian GD. Química analítica. McGraw-Hill Interamericana de España S.L.; 2009. 856 p.
13. MSSSI - Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Guía de información de especialistas - Bioquímica Clínica. España: Consejo Nacional de Especialidades Médicas; 2012 [citado el 4 de febrero de 2017] Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/formacion/docs/Bioquimica\\_Clinica.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/formacion/docs/Bioquimica_Clinica.pdf).
14. Haslacher H, Szekeres T, Gerner M, Ponweiser E, Repl M, Wagner OF, et al. The effect of storage temperature fluctuations on the stability of biochemical analytes in blood serum. *Clin Chem Lab Med.* 2016; 55(7): 974-983.
15. Stahl M, Brandslund I. Controlled storage conditions prolong stability of biochemical components in whole blood. *Clin Chem Lab Med.* 2005; 43(2):210–215.
16. Gislefoss RE, Lauritzen M, Langseth H, Morkrid L. Effect of multiple freeze-thaw cycles on selected biochemical serum components. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2016; 55(7): 967-973.
17. Alsina MJ, González-Oller C. Definición del límite de estabilidad de las magnitudes en las muestras biológicas. *Quim Clin.* 2006; (25):81-85.
18. Chevillon I, Larrose C, Moreau N, Orsonneau J-L. Conservation des échantillons de sang avant analyse des paramètres biochimiques les plus courants. *Ann Biol Clin.* 1998; 56(2):200–204.
19. Jung K, Lein M, Brux B, Sinha P, Schnorr D, Loening SA. Different Stability of Free and Complexed Prostate-Specific Antigen in Serum in Relation to Specimen Handling and Storage Conditions. *Clin Chem Lab Med.* 2005; 38(12):1271–1275.
20. Noordally O, Vincent J-L. Evaluation of a new, rapid lactate analyzer in critical care. *Intensive Care Med.* 1999; 25(5):508–513.

21. Rao LV, Okorodudu AO, Petersen JR, Elghetany MT. Stability of prothrombin time and activated partial thromboplastin time tests under different storage conditions. *Clin Chim Acta*. 2000; 300(1–2):13–21.
22. Froom P, Bieganiec B, Ehrenrich Z, Barak M. Stability of Common Analytes in Urine Refrigerated for 24 h before Automated Analysis by Test Strips. *Clin Chem*. 2000; 46(9):1384–1386.
23. Beaulieu M, Lapointe Y, Vinet B. Stability of Po<sub>2</sub>, Pco<sub>2</sub>, and pH in fresh blood samples stored in a plastic syringe with low heparin in relation to various blood-gas and hematological parameters. *Clin Biochem*. 1999; 32(2):101–107.
24. Heil W, Grunewald R, Amend M, Heins M. Influence of Time and Temperature on Coagulation Analytes in Stored Plasma. *Clin Chem Lab Med*. 2005; 36(7):459–462
25. Martínez-Cervera JM, Valero-Politi J, Cruz-Carlos LM, Monge-Azemar N. Estabilidad de 20 magnitudes bioquímicas: importancia del criterio matemático empleado. *Química Clínica*. 2001; (20): 286.
26. Skopp G, Pötsch L. Stability of 11-Nor- $\Delta^9$ -carboxy-tetrahydrocannabinol Glucuronide in Plasma and Urine Assessed by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem*. 2002; 48(2):301–306.
27. Stamm D. A New Concept for Quality Control of Clinical Laboratory Investigations in the Light of Clinical Requirements and Based on Reference Method Values. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 20(11):817–824.
28. Boyanton BL, Blick KE. Stability Studies of Twenty-Four Analytes in Human Plasma and Serum. *Clin Chem*. 2002; 48(12):2242–2247.
29. Kaplan LA, Pesce AJ. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*. Mo: CV Mosby; 1996. 1211 p.
30. Greiner Bio-One: GBO [Internet]. Sistema de extracción de sangre VACUETTE. España: VACUETTE España S.A; 2011 [citado 4 de febrero de 2017]. Disponible en: [https://www.gbo.com/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Brochures/Brochures\\_Preanalytics/Spanish/980105\\_Handhabungsempfehlungen\\_rev03\\_0411\\_es\\_small.pdf](https://www.gbo.com/fileadmin/user_upload/Downloads/Brochures/Brochures_Preanalytics/Spanish/980105_Handhabungsempfehlungen_rev03_0411_es_small.pdf)
31. Becton-Dickinson and Company [Internet]. Tubes BD Vacutainer® SST™ II Advance avec bouchon sécurité BD Hemogard™. Francia:

- Dickinson and Company; 2009 [citado 6 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.ch-lourdes.fr/laboulourdes/pdf/FT-TUBE-SEC-SST-II-ADVANCE-.pdf>.
32. Becton-Dickinson and Company [Internet]. BD Diagnostics Preanalytical Systems - Product Catalogue 2009/10. Estados Unidos: Dickinson and Company, 2009 [citado 6 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=10155>.
  33. Cuhadar S, Atay A, Koseoglu M, Dirican A, Hur A. Stability studies of common biochemical analytes in serum separator tubes with or without gel barrier subjected to various storage conditions. *Biochem Medica*. 2012; 22(2):202-214.
  34. Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista-Lucio P. Metodología de la investigación. 6a ed. McGraw-Hill Interamericana de España S.L. 2014; 632 p.
  35. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014; (59):491-500.
  36. Tolstoi E. Glycolysis in Bloods of Normal Subjects and of Diabetic Patients. *Journal of Biological Chemistry* 60, n°1 [5 de enero de 1924]: 69-75.
  37. O'Keane, Myra P., Sean K. Cunningham. Evaluation of three different specimen types (serum, plasma lithium heparin and serum gel separator) for analysis of certain analytes: clinical significance of differences in results and efficiency in use. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 44, n°5 (2006): 662–668.
  38. Henry RL., Cannon DC., Wnklement JW. *Clinical chemistry: principles and techniques*. 2ª ed. Hagers-town, MD: Harper and Row; 1974. P 726-727
  39. Goodman J., Vincent J., Rosen I. Serum Potassium Changes in Blood Clots. *American Journal of Clinical Pathology* 24, n° 1 (1954): 111-113
  40. McPherson, Richard A., Matthew R. Pincus. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20ª ed. Madrid: marban libros. 2005. P. 295

41. Bausserman LI., Saritelli A., Milosavljevic D. High-Density Lipoprotein Subfractions Measured in Stored Serum. *Clinical Chemistry* 40, n° 9 (1994): 1713-1716.
42. Burtis C., Ashwood E., David E. Bruns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 2th ed. Philadelphia 1994. ;811-812

## **ANEXOS**

## Anexo 1. Matriz de consistencia

Problemas	Objetivos	Variables	Dimensión y escalas	Instrumento de medición	Metodología
<b>Problema general:</b>	<b>Objetivo general:</b>	Principal:	-Criterio analítico interdía -Criterio biológico intraindividual	Ficha de resultado final	<p>-Estudio de tipo descriptivo con un diseño observacional-correlacional.</p> <p>-Población: La población estará conformada por las muestras de pacientes que asistan al Laboratorio Central del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.</p> <p>-Muestra: Se seleccionaran 22 muestras de la carga diaria de trabajo del Laboratorio Central del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de forma aleatoria por duplicados en dos tipos de tubos primarios.</p>
¿Qué tiempo de estabilidad presentaran los 27 constituyentes bioquímicos conservados a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, evaluados mediante los criterios de estabilidad de variabilidad analítica y biológica?	Determinar el tiempo de estabilidad de 27 constituyentes bioquímicos conservados a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, evaluados mediante los criterios de estabilidad de variabilidad analítica y biológica.	Estabilidad			
<b>Problemas Específicos</b>	<b>Objetivos Específicos</b>	Secundario:	Concentración de cada constituyente		
¿Qué tiempo de estabilidad presentaran los 27 constituyentes bioquímicos conservados a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, evaluados mediante el criterio de la variación analítica interdía?	Determinar el tiempo de estabilidad 27 constituyentes bioquímicos conservados a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, evaluada mediante el criterio metrológico según la variación analítica interdía.	Constituyente bioquímico		Ficha de recolección de datos	
¿Qué tiempo de estabilidad presentaran los 27 constituyentes bioquímicos conservados a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, evaluados mediante el criterio de la variación analítica interdía?	Determinar el tiempo de estabilidad 27 constituyentes bioquímicos conservados a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, evaluada mediante el criterio metrológico según la variación analítica interdía.	Criterio analítico interdía	Porcentaje de variación		
¿Qué tiempo de estabilidad presentaran los 27 constituyentes bioquímicos conservados a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, evaluados mediante el criterio de la variación biológica intraindividual?	Determinar el tiempo de estabilidad de 27 constituyentes bioquímicos conservados a temperatura de refrigeración en dos tipos de tubos primarios a lo largo de siete días, evaluados mediante el criterio biológico según la variación biológica intraindividual.	Criterio biológico intraindividual	Porcentaje de variación		
		Tiempo de procesamiento	-Horas (0,6) -Días (1,2,3,4,5,6,7)		
		Tubo de recolección primario	-Tubo rojo -Tubo amarillo		
		Temperatura de conservación	-Optimo: $4 \pm 2$ °C -No optimo: (< 2 °C, >6 °C)		

**Anexo 2. Ficha de recolección de datos.**

	CONTENEDOR	CONSTITUYENTES BIOQUIMICOS								
		Número de horas / °C		Número de días / °C						
		0 HORAS / °C	6 HORAS / °C	DIA 1 / °C	DIA 2 / °C	DIA 3 / °C	DIA 4 / °C	DIA 5 / °C	DIA 6 / °C	DIA 7 / °C
MUESTRA 1	TAPA ROJA									
MUESTRA 2	TAPA ROJA									
MUESTRA 3	TAPA ROJA									
MUESTRA 4	TAPA ROJA									
MUESTRA 5	TAPA ROJA									
MUESTRA 6	TAPA ROJA									
MUESTRA 7	TAPA ROJA									
MUESTRA 8	TAPA ROJA									
MUESTRA 9	TAPA ROJA									
MUESTRA 10	TAPA ROJA									
MUESTRA 11	TAPA ROJA									
MUESTRA 12	TAPA AMARILLA									
MUESTRA 13	TAPA AMARILLA									
MUESTRA 14	TAPA AMARILLA									
MUESTRA 15	TAPA AMARILLA									
MUESTRA 16	TAPA AMARILLA									
MUESTRA 17	TAPA AMARILLA									
MUESTRA 18	TAPA AMARILLA									
MUESTRA 19	TAPA AMARILLA									
MUESTRA 20	TAPA AMARILLA									
MUESTRA 21	TAPA AMARILLA									
MUESTRA 22	TAPA AMARILLA									

**Anexo 3. Ficha final de recolección de datos.**

	Promedio de cambio porcentual (Xm%)									Intervalos de estabilidad para:		
	0 H	6 H	DIA 1 (24H)	DIA 2 (48H)	DIA 3 (72 H)	DIA 4 (96 H)	DIA 5 (120H)	DIA 6 (144 H)	DIA 7(168 H)	Criterio analítico y biológico		
GLUC												
UREA												
CREA												
AC URICO												
PROT TOTAL												
ALBUMINA												
BIL TOTAL												
AST												
ALT												
ALPAMP												
GGT												
LDH												
AMYLAS												
LIP												
CHOL												
HDL-C												
LDL-C												
TRIG												
IRON												
TRANSF												
FOSFORO												
Mg												
Ca												
Na												
K												
Cl												
CK												